



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107207741 B

(45) 授权公告日 2021.05.11

(21) 申请号 201580075328.2

(72) 发明人 D·普莱彻

(22) 申请日 2015.12.03

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107207741 A

代理人 过晓东

(43) 申请公布日 2017.09.26

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C08J 3/12 (2006.01)

62/086,936 2014.12.03 US

A61L 27/16 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2017.08.02

(56) 对比文件

CN 102089359 A, 2011.06.08

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 1277219 A, 2000.12.20

PCT/US2015/063621 2015.12.03

WO 2004064618 A2, 2004.08.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/090084 EN 2016.06.09

审查员 陆挺峰

(73) 专利权人 捷迈有限公司

地址 美国印第安纳

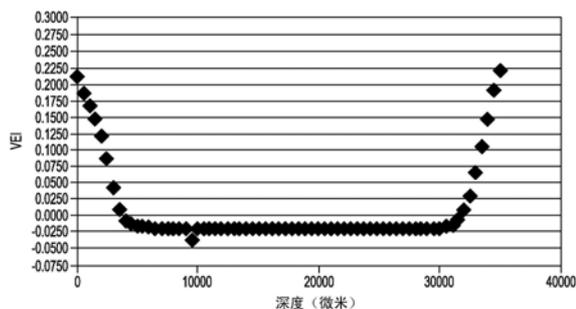
权利要求书2页 说明书31页 附图9页

## (54) 发明名称

注入抗氧化剂的超高分子量聚乙烯

## (57) 摘要

多个实施方案的公开涉及包含超高分子量聚乙烯 (UHMWPE) 的抗氧化剂稳定的材料, 制备其的方法以及包含其的医疗植入体。在多个实施方案中, 本发明提供在UHMWPE中加入抗氧化剂的方法。方法包括获得或提供包含UHMWPE的多孔固体材料。方法包括用包含至少一种抗氧化剂的液体组合物涂覆多孔固体材料使得至少一些液体组合物进入多孔固体材料的孔隙空间, 以提供注入抗氧化剂的固体材料。方法也包括熔融固结注入抗氧化剂的固体材料以提供熔融固结的材料。



1. 一种在超高分子量聚乙烯 (UHMWPE) 中加入抗氧剂的方法, 所述方法包括:  
获得或提供包含UHMWPE的多孔固体材料, 其中该包含UHMWPE的多孔固体材料包括冷烧结的UHMWPE粉末;  
用包含至少一种抗氧剂的液体组合物涂覆所述多孔固体材料, 使得至少一些所述液体组合物进入所述多孔固体材料的孔隙空间, 以提供注入抗氧剂的固体材料, 其中所述抗氧剂是该注入抗氧剂的固体材料的3.5重量%-20重量%; 以及  
熔融固结所述注入抗氧剂的固体材料, 以提供熔融固结的材料;  
照射所述熔融固结的材料, 以提供照射的材料;  
充分加热所述照射的材料以熔融至少部分所述照射的材料, 以提供加热的材料; 以及  
凝固所述加热的材料, 以提供熔融稳定的材料。
2. 权利要求1的方法, 还包括冷烧结UHMWPE粉末, 以提供所述多孔固体材料。
3. 权利要求1的方法, 其中所述涂覆包括将所述液体组合物注入包含所述多孔固体材料的模具中。
4. 权利要求1的方法, 其中所述涂覆足以使所述抗氧剂注入所述多孔固体材料的表面层中。
5. 权利要求1的方法, 其中所述液体组合物包含溶剂, 还包括加热所述注入抗氧剂的固体材料, 以在所述熔融固结前或熔融固结期间从所述注入抗氧剂的固体材料中移除至少一些所述溶剂。
6. 权利要求1的方法, 还包括在照射前预热所述熔融固结的材料。
7. 权利要求1的方法, 其中所述冷烧结包括115°C的最高温度, 并且在冷烧结过程中所述UHMWPE基本上没有熔融发生。
8. 权利要求1的方法, 其中所述照射包括电子束照射和 $\gamma$ 照射中的至少一种。
9. 权利要求1-8中任一项的方法, 其中所述熔融固结的材料是在照射前预热的照射的、熔融固结的材料。
10. 权利要求1-8中任一项的方法, 其中所述熔融固结的材料具有自由基的第一浓度, 而所述熔融稳定的材料具有自由基的第二浓度, 其中所述自由基的第二浓度小于所述自由基的第一浓度。
11. 权利要求10的方法, 其中所述自由基的第二浓度是小于 $1 \times 10^{15}$  spins/g。
12. 权利要求1-8中任一项的方法, 其中在所述熔融稳定的材料的表面层中的所述UHMWPE具有不超过1的氧化指数。
13. 权利要求1-8中任一项的方法, 其中所述加热在含氧环境下进行。
14. 权利要求1-8中任一项的方法, 其中所述抗氧剂包含选自以下的至少一种: 生育酚亚磷酸酯、维生素E、维生素E醋酸酯、维生素E亚磷酸酯、迷迭香油、季戊四醇四(3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)丙酸酯)、丁二酸二甲基酯/4-羟基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶乙醇共聚物、单宁酸、覆盆子提取物、维生素C、胡萝卜素、类黄酮、异黄酮、新黄酮类、木质素、奎宁、泛醌、维生素K1、金属、谷胱甘肽、没食子酸丙酯、没食子酸辛酯、没食子酸月桂酯、白藜芦醇、迷迭香酸、芦丁、5-氨基水杨酸、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、以及单体或聚合的受阻胺稳定剂。
15. 权利要求1-8中任一项的方法, 其中所述抗氧剂是所述液体组合物的0.01重量%-

100重量%。

16. 权利要求1-8中任一项的方法,其中所述抗氧化剂包括酚类化合物。

17. 权利要求1-8中任一项的方法,其中所述抗氧化剂包含生育酚和生育三烯酚的至少一种。

18. 制备矫形植入体的方法,其包括由权利要求1-17中任一项的方法制备的熔融稳定的材料形成矫形植入体。

19. 在超高分子量聚乙烯(UHMWPE)中加入抗氧化剂的方法,所述方法包括:

冷烧结UHMWPE粉末,以提供包含UHMWPE的多孔固体材料,其中所述多孔固体材料具有0.001体积%-80体积%的孔隙空间,其中所述冷烧结包括115°C的最高温度,并且在冷烧结过程中所述UHMWPE基本上没有熔融发生;

用包含至少一种抗氧化剂的液体组合物涂覆90%-100%的所述多孔固体材料的表面,使得至少一些所述液体组合物进入所述多孔固体材料的孔隙空间,以提供注入抗氧化剂的固体材料,其中所述抗氧化剂为所述液体组合物的1重量%-100重量%,并且所述抗氧化剂是所述注入抗氧化剂的固体材料的3.5重量%-20重量%;

熔融固结所述注入抗氧化剂的固体材料,以提供熔融固结的材料;

使用电子束照射对所述熔融固结的材料进行照射,以提供具有至少 $1 \times 10^{15}$  spins/g的自由基的第一浓度的包含UHMWPE的照射的材料;

充分加热所述照射的材料以熔融至少部分所述照射的材料,以提供加热的材料;以及

凝固所述加热的材料,以提供具有少于 $1 \times 10^{15}$  spins/g的自由基的第二浓度的包含UHMWPE的熔融稳定的材料;

其中在所述熔融稳定的材料的表面层中的所述UHMWPE具有不超过1的氧化指数。

## 注入抗氧剂的超高分子量聚乙烯

[0001] 要求优先权

[0002] 本申请要求于2014年12月3日递交的第62/086,936号美国临时专利申请的优先权的权益,且其通过整体援引并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 超高分子量聚乙烯(UHMWPE)是独特形式的非常高分子量的聚乙烯,其商业级材料的分子量通常是2-7百万。日用品聚乙烯的分子量通常为50,000-100,000,为其25分之一或更低。UHMWPE是例如矫形植入体最广泛使用的材料,该矫形植入体关节连接例如用于由于骨关节炎导致的髋关节、膝关节、脚踝、肘关节和肩关节的置换。在1960年代初第一次实施,对该材料的主要的担心在于关节连接之多年后的高磨损率,其中会产生微观磨损颗粒。高聚乙烯颗粒负荷的已知结果是称为骨质溶解的病症,其导致植入体松动随后需要修复手术。随着高度交联的UHMWPE的引入,这一问题在1990年代后期得以解决,其中通过使用高能射线例如伽马或电子束交联UHMWPE。交联显著减小UHMWPE的磨损速率,但也在该聚乙烯中留下了高自由基的负担,其若不减小,可导致基体内的氧化,随后减弱机械性能,增加磨损速率以及潜在的植入失败。

[0005] 为了解决自由基负担,高度交联的UHMWPE最通常是通过将材料温度升高到材料的熔点以上来热稳定。这使得不参与交联的截留自由基促进材料中的进一步交联或重排,使其处于不会促进过早氧化降解的惰性状态。但是,若熔融过程在含氧环境例如空气中进行,其中存在足够的氧气在熔融状态扩散进入材料,则熔融过程可导致在材料的外部形成显著的氧化层。该氧化层在植入体的制备中被去除,以避免植入体被氧化降解的UHMWPE污染。

### 发明内容

[0006] 在多个实施方案中,本发明提供在UHMWPE中加入抗氧剂的方法。所述方法包括获得或提供包含UHMWPE的多孔固体材料。所述方法包括用包含至少一种抗氧剂的液体组合物涂覆多孔固体材料,使得至少一些液体组合物进入多孔固体材料的孔隙空间以提供注入抗氧剂的固体材料。所述方法也包括将注入抗氧剂的固体材料熔融固结,以提供熔融固结的材料。

[0007] 在多个实施方案中,本发明提供在UHMWPE中加入抗氧剂的方法。所述方法包括获得或提供包含UHMWPE的多孔固体材料。多孔固体材料具有约0.001-80体积%的孔隙空间。所述方法包括将多孔固体材料用包含至少一种抗氧剂的液体组合物涂覆,使得至少一些液体组合物进入多孔固体材料的孔隙空间,以提供注入抗氧剂的固体材料。所述方法包括将注入抗氧剂的固体材料熔融固结,以提供熔融固结的材料。所述方法包括使用电子束照射(electron beam irradiation)来照射熔融固结的材料以提供照射的材料。所述方法包括充分加热照射的材料至至少部分照射的材料熔融,以提供加热的材料。所述方法也包括使加热的材料凝固(solidifying),以提供熔融稳定的材料。

[0008] 在多个实施方案中,本发明提供将抗氧剂加入UHMWPE中的方法。所述方法包括将UHMWPE粉末冷烧结以提供包含UHMWPE的多孔固体材料,其中多孔固体材料具有约0.001-80

体积%的孔隙空间。所述方法包括将约90-100%的多孔固体材料表面用包含至少一种抗氧剂的液体组合物涂覆,使得至少一些液体组合物进入多孔固体材料的孔隙空间以提供注入抗氧剂的固体材料。抗氧剂是液体组合物的约1-100重量%。所述方法包括将注入抗氧剂的固体材料熔融固结以提供熔融固结的材料。所述方法包括使用电子束照射来照射熔融固结的材料,以提供具有自由基第一浓度至少约 $1 \times 10^{15}$  spins/g的包含UHMWPE的照射的材料。所述方法包括将照射的材料充分加热至至少部分照射的材料熔融以提供加热的材料。所述方法也包括使加热的材料凝固,以提供具有自由基第二浓度少于约 $1 \times 10^{15}$  spins/g的包含UHMWPE的熔融稳定的材料。在熔融稳定的材料的表面层中的UHMWPE具有不超过约1的氧化指数。

[0009] 在多个实施方案中,本发明提供医疗植入体。所述医疗植入体包括包含UHMWPE和抗氧剂的含氧环境熔融稳定的材料。抗氧剂是在熔融固结步骤之前和冷烧结步骤之后引入。熔融稳定的材料没有大于约3mm深度的熔融稳定后氧化的表面层的移除(例如,移除少于约3mm的熔融稳定的材料)。在熔融稳定的材料的表面层中的UHMWPE具有不超过约1的氧化指数。

[0010] 常规的聚乙烯和UHMWPE以粉末形式合成。常规的聚乙烯用剪切熔融设备加工例如注塑机或挤出机。但是,不同于常规的聚乙烯,由于高分子量和作为伪交联的链缠结导致形变和流动受阻,UHMWPE在熔融状态下是不容易流动的。UHMWPE的加工方法涉及大量的剪切,通常通过将聚合物链撕开、降低分子量且导致期望性能的相应损失而降解UHMWPE。因此,UHMWPE粉末通常使用热和压力在低剪切条件下加工以将粉末颗粒的边界熔合在一起。

[0011] 与其他熔融稳定的UHMWPE、其制备方法以及由其制备的医疗植入体相比,本发明的各个实施方案提供一定的优势。抗氧剂可通过在固结前将其与UHMWPE混合而被加入至UHMWPE中。但是,在固结前将其与UHMWPE混合通常导致抗氧剂在UHMWPE内的均匀分布。抗氧剂可通过允许其在熔融固结前或熔融固结后扩散进入UHMWPE而被加入至UHMWPE中。但是,扩散深度的控制可为困难的或不可能的,并且受限于至少一种抗氧剂的分子尺寸以及抗氧剂的结构和相应的极性。在多个实施方案中,抗氧剂注入UHMWPE材料中的深度可以独立于(例如不限于)抗氧剂的分子尺寸或分子结构和相应的极性。在多个实施方案中,注入UHMWPE材料中的深度可通过以下方法进行控制:控制在涂覆于多孔固体材料上的液体组合物中抗氧剂的浓度,控制涂覆于多孔固体材料的液体组合物的量控制,或其组合。在多个实施方案中,抗氧剂注入后进入UHMWPE中的迁移深度(即、抗氧剂从其开始处的孔隙空间穿过在材料中移动的距离)可通过以下方法进行控制:控制在涂覆于多孔固体上的液体组合物中的抗氧剂的分子量和极性中的至少一种,控制在多孔固体材料上涂覆液体组合物的温度和持续时间,控制随后熔融固结的温度,控制在熔融固结过程中消耗在熔点以上的持续时间,或其组合。

[0012] 在一些实施方案中,所述方法可包括形成UHMWPE材料,其中在该UHMWPE的表面上具有少的或不形成氧化层。医用级UHMWPE可代表在生产包括UHMWPE的医疗植入体时的主要成本。在多个步骤例如在熔融稳定(例如照射后熔融)中UHMWPE的表面氧化,导致要移除和丢弃氧化层,因其不适合用于医疗植入体制品。在一些实施方案中,如相比于其他用于制备UHMWPE材料的技术,本方法所形成的UHMWPE材料可即用于(ready to)形成医疗植入体,其具有少的或没有表面层移除。在各个实施方案中,通过避免或减少UHMWPE的氧化表面层的

移除,所述方法通过减少UHMWPE的浪费量提供相比于其他方法的成本节省。在一些实施方案中,本方法即使在含氧的气氛(如空气)下进行熔融稳定也可避免表面氧化层的形成。在各个实施方案中,相比于使用无氧或贫氧(oxygen-depleted)环境用于熔融稳定的技术,本方法通过避免对生成无氧或贫氧环境所必须的设备、供应和费时的技术提供成本的节省。在一些实施方案中,其他的材料可在将液体组合物涂覆于多孔固体材料期间与抗氧剂一起注入UHMWPE,例如固化剂(如有机过氧化物),其可减少或消除随后的照射交联步骤。

[0013] 在一些实施方案中,所述方案可包括在液体组合物中使用用于UHMWPE的各种改性剂,例如交联剂、交联增强剂、表面能改性剂、抗生素等。在各个实施方案中,所述方法可包括通过使用模塑装置例如网状模塑装置来控制各种UHMWPE改性剂或其他注入材料的施用深度或浓度;此等控制难以或者不可能通过使用混合的材料或在熔融固结后单独使用扩散来完成。

[0014] 附图简述

[0015] 附图通过实施例阐述本文讨论的各个实施方案,但不限于此。

[0016] 图1根据各个实施方案示出熔融固结的圆盘(puck)从顶部到底部的维生素E指数与深度的关系。

[0017] 图2根据各个实施方案示出熔融固结的圆盘从一侧到另一侧的维生素E指数与深度的关系。

[0018] 图3A-B根据各个实施方案示出样品4-1的氧化指数(OI),其中图3A示出其从顶部到底部的情况,而图3B示出其从一侧到另一侧的情况。

[0019] 图4A-B根据各个实施方案示出样品4-1的反式-亚乙烯基指数(TVI),其中图4A示出从顶部到底部的情况,而图4B示出从一侧到另一侧的情况。

[0020] 图5A-B根据各个实施方案示出样品4-2的氧化指数(OI),其中图5A示出其从顶部到底部的情况,而图5B示出其从一侧到另一侧的情况。

[0021] 图6A-B根据各个实施方案示出样品4-2的反式-亚乙烯基指数(TVI),其中图6A示出从顶部到底部的情况,而图6B示出从一侧到另一侧的情况。

[0022] 图7A-B根据各个实施方案示出样品4-3的氧化指数(OI),其中图7A示出其从顶部到底部的情况,而图7B示出其从一侧到另一侧的情况。

[0023] 图8A-B根据各个实施方案示出样品4-3的反式-亚乙烯基指数(TVI),其中图8A示出从顶部到底部的情况,而图8B示出从一侧到另一侧的情况。

[0024] 图9A-B根据各个实施方案示出样品4-4的氧化指数(OI),其中图9A示出其从顶部到底部的情况,而图9B示出其从一侧到另一侧的情况。

[0025] 图10A-B根据各个实施方案示出样品4-4的反式-亚乙烯基指数(TVI),其中图10A示出从顶部到底部的情况,而图10B示出从一侧到另一侧的情况。

### 具体实施方式

[0026] 下面将详细地参考本发明的某些实施方案,这些实施方案的实例在附图中图解说明。虽然将参照列举的权利要求来描述所公开的主题,但应理解示例性的主题并不旨在将权利要求限于所公开的主题。

[0027] 以范围形式表述的值应以灵活的方式进行解释,不仅包括明确列举的数值作为范

围的限制,而且还包括在该范围内包含的所有单独的数值或子范围,如同每个数值和子范围被明确地叙述一样。例如,范围“约0.1-约5”或“约0.1%-5%”应理解为包括但不仅仅是约0.1%至约5%,而且包括个值(例如,1%、2%、3%、4%)和在指示的范围内的子范围(例如,0.1%-0.5%、1.1%-2.2%、3.3%-4.4%)。除非另外说明,陈述“约X-Y”具有与“约X-约Y”相同的含义。同样地,除非另外说明,陈述“约X、Y或约Z”与“约X、约Y或约Z”具有同样的含义。

[0028] 在本文中,除非文中另外清楚地说明,使用的术语“一(a,an)”或“所述”包括一个或多个。除非另外说明,术语“或者”用于指无排他性的“或者”。陈述“A和B的至少一个”具有与“A、B或者A和B”相同的含义。此外,应当理解在此使用的措辞或术语且除非另外限定,目的仅为描述且不是为了限制的目的。任何章节标题的使用旨在帮助本文的阅读且不理解为限制,与章节标题相关的信息可出现在这一特定的章节之内或之外。此外,本文件所涉及的所有的出版物、专利和专利文件通过整体援引并入本文,如同通过引用单独并入。如果本文件与通过引用并入的文档之间的用法不一致,引用文献中的用法应视为对本文的补充;对于不可调和的不一致,使用本文中的用法。

[0029] 在本文描述的制备方法中,在不脱离本发明的原理的情况下,可以以任何顺序执行步骤,除非明确地列举了时间上的或操作的顺序。此外,指定的步骤可同时进行,除非明确用语言叙述其必须分开进行。例如,可通过单一操作同时执行进行X的要求保护的步骤和进行Y的要求保护的步骤,且得到的方法落入要求保护的方法的字面范围。

[0030] 本文所使用的术语“约”可允许值或范围的一定程度的变化,例如在规定的值或规定限制的范围且包括确切的值或范围的10%以内,5%以内或1%以内。

[0031] 本文所使用的术语“基本上”指大多数或大部分,为至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、99.99%或至少约99.999%或更多,或100%。

[0032] 本文所使用的术语“有机基团”至任何包含碳的官能团。实例可包括包含氧的基团例如烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、氧(羰基);羰基包括羧酸、羧酸盐和羧酸酯;包含硫的基团如烷基和芳基硫化物基团;以及其他包含杂原子的基团。有机基团的非限制性实例包括OR、OOR、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、R、C(O)、亚甲二氧基、亚乙二氧基、N(R)<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>R、C(O)R、C(O)C(O)R、C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、C(S)R、C(O)OR、OC(O)R、C(O)N(R)<sub>2</sub>、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、C(S)N(R)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R)C(O)R、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R)N(R)<sub>2</sub>、N(R)N(R)C(O)R、N(R)N(R)C(O)OR、N(R)N(R)CON(R)<sub>2</sub>、N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(O)OR、N(R)C(O)R、N(R)C(S)R、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(S)N(R)<sub>2</sub>、N(COR)COR、N(OR)R、C(=NH)N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(OR)R、C(=NOR)R以及取代或未取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>100</sub>)烷基,其中R可以为氢(在实施例中其包含其他碳原子)或基于碳的基团,且其中所述基于碳的基团可以是取代或未取代的。

[0033] 与本文定义的分子或有机基团相关的本文所使用的术语“取代”指其中包含的一个或多个氢原子被一个或多个非氢原子取代。在此所述使用的术语“官能团”或“取代基”指可取代或取代至分子或有机基团上的基团。取代基或官能团的实例包括但不限于卤素(例如F、Cl、Br和I);氧原子的基团如羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、氧代(羰基)、羰基包括羧酸、羧酸盐和羧酸酯;硫原子的基团例如巯基、烷基和芳基硫化物基团、亚磺基、磺基、磺酰基和磺酰胺基;氮原子的基团例如氨基、羟基氨基、腈基、硝基、氮氧化物、酰肼、叠氮基和

烯胺,以及在多个其他基团中的其他杂原子。可结合至取代的碳(或其他)原子的取代基的非限制性实例包括F、Cl、Br、I、OR、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、NO、NO<sub>2</sub>、ONO<sub>2</sub>、叠氮基、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、R、O(氧代)、S(硫羰)、C(O)、S(O)、亚甲二氧基、亚乙二氧基、N(R)<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>R、C(O)R、C(O)C(O)R、C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、C(S)R、C(O)OR、OC(O)R、C(O)N(R)<sub>2</sub>、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、C(S)N(R)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R)C(O)R、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R)N(R)<sub>2</sub>、N(R)N(R)C(O)R、N(R)N(R)C(O)OR、N(R)N(R)CON(R)<sub>2</sub>、N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(O)OR、N(R)C(O)R、N(R)C(S)R、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(S)N(R)<sub>2</sub>、N(COR)COR、N(OR)R、C(=NH)N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(OR)R和C(=NOR)R,其中R可以为氢或基于碳的基团;例如R可以为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>100</sub>)烷基、酰基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基;或者其中结合至氮原子或邻近的氮原子的两个R基团可与(一个或多个)氮原子形成杂环基。

[0034] 本文所使用的术语“烷基”指具有1-40个碳原子、1-约20个碳原子、1-12个碳,在一些实施方案中1-8个碳原子的直链或支链的烷基和环烷基。直链烷基的实例包括1-8个碳原子例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基的这些烷基。支化的烷基的实例包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。如本文所使用的,术语“烷基”包含正烷基、异烷基和反异烷基以及其他支化形式的烷基。代表性的取代的烷基可被任何本文所列的基团例如氨基、羟基、腈基、羰基、硝基、巯基、烷氧基和卤素取代一次或多次。

[0035] 本文所使用的术语“烯基”指本文所定义的直链和支链和环的烷基,但两个碳原子间存在至少一个双键。因此,烯基具有2-40个碳原子,或2-约20个碳原子或2-12个碳原子或在一些情况下2-8个碳原子。实例包括但不限于乙烯基、-CH=CH(CH<sub>3</sub>)、-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>3</sub>)、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基等。

[0036] 本文所使用的术语“炔基”指直链和支链的烷基,但两个碳原子间存在至少一个叁键。因此,炔基具有2-40个碳原子,2-约20个碳原子或2-12个碳原子或在一些情况下2-8个碳原子。实例包括但不限于-C≡CH、-C≡C(CH<sub>3</sub>)、-C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>C≡CH、-CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>3</sub>)、和-CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)等。

[0037] 本文所使用的术语“酰基”指包含羰基的基团,其中该基团通过羰基碳原子结合。羰基碳原子也结合至其他碳原子,所述其他碳原子可以是烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基等中的部分。在羰基碳原子结合至氢的具体情况下,该基团是“甲酰”基--本文中所定义的术语酰基。酰基可包含0至约12-20或12-40个另外的结合至羰基上的碳原子。酰基可包含具有本文的含意的双键或叁键。丙烯酰基是酰基的实例。酰基也可包含文中的含意的杂原子。烟酰基(吡啶基-3-羰基)是具有本文的含意的酰基。其他实例包括乙酰基,苯甲酰基,苯乙酰基,吡啶基乙酰基,肉桂酰基和丙烯酰基等。当包含结合至羰基碳原子上的碳原子的该基团包含卤素时,该基团被称为“卤代酰基”。实例是三氟乙酰基。

[0038] 本文所使用的术语“芳基”指环上不包含杂原子的环状的芳香烃。因此芳香基包括但不限于苯基,萘基,庚间三烯并庚间三烯基(heptalenylyl),联苯基,苯并二茚,茚基,菲基,苯并(9,10)菲基,蒽基,并四苯基,蒽基(chrysenylyl),二亚苯基(biphenylenylyl),蒽基和萘基。在一些实施方案中,芳基在基团的环部分包含约6-约14个碳。芳基可以是未取代的或取

代的,如本文所定义。代表性的取代的芳基可以是单取代的或多取代的,例如但不限于2-、3-、4-、5-或6-取代的苯或2-8取代的萘基,其可用碳或非碳基团取代,如文中列举者。

[0039] 本文所使用的术语“杂环基”指包含3个或更多个环原子的芳香的和非芳香的环化合物,其中一个或多个所述环原子是杂原子,例如但不限于N、O和S。因此,杂环基可以是杂环烷基或杂环芳基,或若是多环的,可以是其任何组合。在一些实施方案中,杂环基包含3-约20个环原子,其中其他这样的基团具有3-约15个环原子。指定为C<sub>2</sub>-杂环基的杂环可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5元环,具有两个碳原子和四个杂原子的六元环等。同样的,C<sub>4</sub>-杂环基可以是具有一个杂原子的五元环,具有两个杂原子的六元环等。碳原子数加上杂原子数等于环原子的总数。杂环基环也可包含一个或多个双键。杂芳环是杂环基的实施方案。术语“杂环基”包括稠环类,其包含包括稠合芳香和非芳香基团的那些。例如,二氧戊环基和苯并二氧戊环基环体系(亚甲二氧基苯基环体系)均为具有本文含义的杂环基。该术语也包括包含杂原子的多环体系,例如但不限于奎宁环基(quinuclidyl)。杂环基可以是未取代的或可以是如本文所讨论的取代的。杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、吡啶基、二氢吡啶基、氮杂吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑基并吡啶基、硫杂萘基(thianaphthalenyl)、嘌呤基、黄嘌呤、腺嘌呤、胍基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹啉基和喹唑啉基。代表性的取代的杂环基可以是单取代的或多取代的,例如但不限于其为用如文中列出的这些基团2-、3-、4-、5-或6-取代的或者双取代的哌啶基或喹啉基。

[0040] 本文所使用的术语“烷氧基”指氧原子连接至烷基,包括如本文所定义的环境烷基。线性烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。支化的烷氧基的实例包括但不限于异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等。环状烷氧基的实例包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可包含1至约12-20或约12-40个结合至氧原子上的碳原子,且可进一步包含双键或叁键,且也可包含杂环。例如,烯丙氧基是具有本文含义的烷氧基。甲氧基乙氧基也是具有本文含义的烷氧基,如同亚甲二氧基一样(其中结构的两个相邻的原子以其取代)。

[0041] 本文所使用的术语“卤”、“卤素”或“卤化物”基团,其自身或作为其他取代基的一部分,除非另外说明,指氟、氯、溴或碘原子。

[0042] 本文所使用的术语“卤代烷基”包括单卤代烷基、其中所有的卤素原子可以为相同的或不同的多卤代烷基以及其中所有的氢原子被卤素原子如氟替代的全卤代烷基。卤代烷基的实例包括三氟甲基、1,1-二氯乙基、1,2-二氯乙基、1,3-二溴3,3-二氟丙基、全氟丁基等。

[0043] 本文所使用的术语“烃”指包含碳和氢原子的官能团或分子。该术语也可指通常包含碳和氢原子二者但其中所有的氢原子被其他官能团取代的官能团或分子。

[0044] 本文所使用的术语“数均分子量”是指样品中单个分子的分子量的通常的算术平均值。其定义为在样品中所有分子的总重量除以样品中分子的总数量。实验上,数均分子量(M<sub>n</sub>)通过分析样品分成具有分子量M<sub>i</sub>的n<sub>i</sub>分子的种类i的重量份数通过公式 $M_n = \sum M_i n_i / \sum n_i$ 确定。数均分子量可以通过各种已知的方法包括凝胶渗透色谱、光谱的末端基团分析和

渗透压测定法测量。若未指明,本文给出的聚合物的分子量是数均分子量。

[0045] 本文所使用的术语“重均分子量”指 $M_w$ ,其等于 $\sum M_i^2 n_i / \sum M_i n_i$ ,其中 $n_i$ 是分子量 $M_i$ 的分子的数量。在各个实施例中,重均分子量可使用光散射、小角中子散射、X-射线散射和沉降速度来确定。

[0046] 本文所使用的术语“溶剂”指可溶解固体、液体或气体的液体。溶剂的非限制性实施例为硅酮、有机化合物、水、乙醇、离子液体和超临界流体。

[0047] 本文所使用的术语“空气”指气体的混合物,其组成近似等同于从通常是地面水平的大气中取得的气体的天然组成。在一些实例中,从周围环境中获取空气。空气的组分包含约78%的氮气、21%的氧气、1%的氩气和0.04%的二氧化碳以及少量的其他气体。

[0048] 本文所使用的术语“室温”指约15°C-28°C。

[0049] 本文所使用的术语“涂层”指在涂覆表面上的材料的连续或非连续的层,其中材料的层可渗入表面且可填充例如孔的区域,其中材料的层可具有任何三维的形状,包括平面或曲面。在一个实例中,可通过浸润于涂层材料的浴中在一个或多个表面形成涂层,其中任意一个表面可以是多孔的或无孔的。

[0050] 本文所使用的术语“表面”指物体的边界或侧面,其中边界或侧面可具有任何周边形状且可具有任何三维形状,包括平的、弯曲的或有角的,其中边界或侧面可以是连续的或非连续的。尽管术语“表面”通常指物体的没有隐含深度的最外面的边界,当使用术语“孔”指表面时,其指表面开口以及该孔在表面下延伸进入基底的深度二者。

[0051] 添加抗氧剂至UHMWPE的方法

[0052] 聚乙烯的氧化可通过自由基的途径以如下的顺序发生

[0053]  $RH + IN \rightarrow R \cdot$  引发

[0054]  $R \cdot + O_2 \rightarrow ROO \cdot$

[0055]  $ROO \cdot + RH \rightarrow ROOH + R \cdot$  增长

[0056]  $ROOH \rightarrow RO \cdot + HO \cdot$

[0057]  $RO \cdot + RH \rightarrow ROH + R \cdot$  链支化

[0058]  $HO \cdot + RH \rightarrow HOH + R \cdot$

[0059]  $ROO \cdot (RO \cdot \text{ etc.}) \rightarrow \text{惰性产物}$  终止

[0060]  $ROO \cdot + AH \rightarrow ROOH + A \cdot$

[0061]  $RO \cdot + AH \rightarrow ROH + A \cdot$  抑制(稳定)

[0062]  $HO \cdot + AH \rightarrow HOH + A \cdot$

[0063] 其中

[0064]  $RH = \text{聚合物(例如聚乙烯,UHMWPE)}$

[0065]  $IN = \text{引发剂(例如照射)}$

[0066]  $AH = \text{抑制剂(例如清除自由基的抗氧剂)}$

[0067] 在各个实施方案中,本发明提供添加一种或多种抗氧剂至UHMWPE中的方法。所述方法可包括获得或提供包含UHMWPE的多孔固体材料。所述方法可包括用包含至少一种抗氧剂的液体组合物涂覆多孔固体材料,使得至少一些液体组合物进入多孔固体材料的空隙空间,以提供注入抗氧剂的固体材料。所述方法可包括熔融固结注入抗氧剂的固体材料,以提供熔融固结的材料。

[0068] 所述方法可包括冷烧结UHMWPE粉末以提供多孔固体材料。所述方法可包括预热熔融固结的材料。所述方法可包括照射熔融固结的材料。所述方法可包括在照射前预热熔融固结的材料。所述方法可包括熔融稳定经照射的材料。

[0069] 在某些实例中,一种或多种药剂例如生物活性剂可加入至包含UHMWPE的材料中。这样的添加可在制备的任何步骤期间完成,但在任何热处理进行后完成是期望的,以减少生物活性剂失活的可能性。示例性的药剂包括但不限于抗生素,类固醇,药物,生长因子如骨形态蛋白、骨细胞、破骨细胞或其他细胞,维生素,软骨素,葡糖胺,葡糖胺聚糖,高能磷酸酯如磷酸烯醇丙酮酸、ATP、5'-AMP和其他小分子生物制剂,或者其他化学或生物药剂。在一些实例中,包含UHMWPE的材料可载有干细胞,且该材料可作为支架以允许骨或软骨在聚合物框架内生长和分化。抗氧化剂在包含UHMWPE的材料中的出现(例如通过至少一种抗氧化剂与UHMWPE粉末混合且通过涂覆多孔固体材料)可避免支架在其使用环境中的降解且也可对载入支架内的生物活性剂或干细胞提供一些氧化防护作用。

[0070] 在某些实例中,在UHMWPE中加入抗氧化剂的方法在本方法的任何适合的步骤(例如冷烧结、涂覆、熔融固结、预热、照射或熔融稳定)之前、之间或之后可包含任何适合的物理操作,例如模塑、压缩、固结、从中移除材料或以其他方式加工,以提供期望的形状、部件尺寸或其他物理属性以使部件适合于其预期用途。

[0071] 在某些实施方案中,额外的组分可与包含UHMWPE的材料在本方法的任何步骤(例如任何冷烧结、涂覆、熔融固结、预热、照射以及熔融稳定)之前、之间或之后组合。在一个实施方案中,摩擦学的组分例如金属和/陶瓷关节连接组分和/或预组装的双极组分可与包含UHMWPE的材料结合。在另一实施方案中,可加入金属背衬(例如板或护罩)。在又一实施方案中,表面组分如骨金属、纤维金属、SuImesh™涂层、网状物、多孔钛和/或金属或聚合物涂层可加入或结合至包含UHMWPE的材料。可以添加诸如钽、钢和/或钛的球、线、螺栓或钉子的放射标记物或放射安慰器(radiopacifier)。可添加可以添加锁定特征,例如环、螺栓、钉、卡扣和/或接合剂/粘合剂。这些额外的组分可用于形成夹心的植入体设计、放射标记的植入体、金属背板的植入体,以避免直接的骨接触、功能生长表面和/或具有锁定特征的植入体。

[0072] 包含UHMWPE的多孔固体材料

[0073] 本方法包括获得或提供包含UHMWPE的多孔固体材料。UHMWPE在多孔固体材料中可以为任何适合的比例,例如多孔固体材料的约1重量%-约100重量%,约90重量%-约100重量%,或约1重量%或更少,或约2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99或约99.9重量%或更多。UHMWPE与其他组分在多孔固体材料中可形成均匀或非均匀混合物。

[0074] 多孔固体材料可以在其中具有任何适合量的空隙空间,其中空隙空间是由多孔区域占据的多孔固体材料部分(例如不是由固体或液体占据)。多孔固体材料可具有约0.001体积%-约80体积%的空隙空间,约1体积%-约50体积%的空隙空间,约1体积%-约20体积%的空隙空间,约5体积%-约15体积%的空隙空间,或约0.001体积%或更少,或约0.005体积%的空隙空间,0.01、0.05、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、或约80体积%或更多的空隙空间。在多孔固体材料中,空隙空间可具有任何适合的分布,使得所述方法可如文中描述的进行。在一些实施方案中,在多孔固体材料中空隙空间可以为基本上均匀分布的。

[0075] UHMWPE是半结晶、线性的乙烯均聚物,其在一些实施方案中可用Ziegler-Natta催化剂在低压(6-8bar)和低温(66-80°C)下通过立体定向聚合制备。UHMWPE的合成可导致细粒状粉末。分子量及其分布可通过加工参数如温度、时间和压力来控制。UHMWPE通常具有至少约2,000,000g/mol的分子量。适合用作原材料的UHMWPE材料可以为粉末或粉末的混合物的形式。适合的UHMWPE材料的实例包括购自Ticona Engineering Polymers的GUR®1020和GUR®1050。

[0076] 除了UHMWPE,多孔固体材料可包含任何适合的其他组分。在某些实施方案中,UHMWPE可与其他可交联的聚合物结合。可交联的聚合物可以是使用射线、化学交联剂交联或在适合条件下可物理地交联的任何聚合物。在一些实例中,聚合物可以是热塑性聚合物例如丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)聚合物、丙烯酸聚合物、赛璐珞聚合物、醋酸纤维素聚合物、环烯烃共聚物(COC)、乙烯-醋酸乙烯酯(EVA)聚合物、乙烯乙醇(EVOH)聚合物、氟塑料、离聚物、丙烯酸/PVC合金、液晶聚合物(LCP)、聚缩醛聚合物(POM或乙缩醛)、聚丙烯酸酯聚合物、聚丙烯腈聚合物(PAN或丙烯腈)、聚酰胺聚合物(PA或尼龙)、聚酰胺-酰亚胺聚合物(PAI)、聚芳醚酮聚合物(PAEK或酮)、聚丁二烯聚合物(PBD)、聚丁烯聚合物(PB)、聚对苯二甲酸丁二醇酯聚合物(PBT)、聚己内酯聚合物(PCL)、聚氯三氟乙烯聚合物(PCTFE)、聚对苯二甲酸乙二醇酯聚合物(PET)、聚对苯二甲酸环己二甲醇酯聚合物(PCT)、聚碳酸酯聚合物、聚羟基脂肪酸酯聚合物(PHA)、聚酮聚合物(PK)、聚酯聚合物、聚乙烯聚合物(PE)、聚醚醚酮聚合物(PEEK)、聚醚酮酮聚合物(PEKK)、聚醚酰亚胺聚合物(PEI)、聚醚砜聚合物(PES)、氯化聚乙烯聚合物(PEC)、聚酰亚胺聚合物(PI)、聚乳酸聚合物(PLA)、聚甲基戊烯聚合物(PMP)、聚苯醚聚合物(PPO)、聚苯硫醚聚合物(PPS)、聚邻苯二甲酰胺聚合物(PPA)、聚丙烯聚合物、聚苯乙烯聚合物(PS)、聚砜聚合物(PSU)、聚对苯二甲酸丙二醇酯聚合物(PTT)、聚氨酯聚合物(PU)、聚醋酸乙烯酯聚合物(PVA)、聚氯乙烯聚合物(PVC)、聚偏二氯乙烯聚合物(PVDC)和苯乙烯-丙烯腈聚合物(SAN)。除了UHMWPE外,聚乙烯的示例性的类型包括例如超低分子量聚乙烯(ULMWPE)、高分子量聚乙烯(HMWPE)、高密度聚乙烯(HDPE)、高密度交联聚乙烯(HDXLPE)、交联聚乙烯(PEX或XLPE)、中密度聚乙烯(MDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)、线性低密度聚乙烯(LLDPE)和极低密度聚乙烯(VLDPE)。在一些实例中,可使用聚丙烯。当最终产物是网状物、支架、乳房植入材料、缝合材料或其他医用装置时,聚丙烯可以是特别合适的。在一个选择中,可使用聚丙烯(或其他聚合物)作为多层医用装置的一层。示例性的聚丙烯包括但不限于均聚丙烯、嵌段共聚聚丙烯、和无规共聚聚丙烯。在某些实例中,本文描述的组合物中使用的聚合物可以是与一种或多种单体或聚合物共聚合。多孔固体材料可以是UHMWPE与任何其他适合的组分冷烧结的混合物。

[0077] 在某些实例中,多孔固体材料可包含赋予期望的物理或化学性能的一种或多种适合的添加剂。示例性的适合的添加剂包括但不限于射线不透过材料、抗菌材料如银离子、抗生素以及具有各种功能的微米颗粒和/或纳米颗粒。也可使用防腐剂、着色剂以及其他常规添加剂。

[0078] 在某些实施方案中,包含UHMWPE的多孔固体材料可通过包括将UHMWPE与其他适合的材料混合的方法来制备,例如与其他聚合物的共混物或与抗氧剂的共混物。这样的方法包含物理混合,借助溶剂的混合,借助溶剂(例如CO<sub>2</sub>) 在超临界温度和超临界压力条件下的混合,以及超声混合。这些类型的适合的混合方法也描述于例如美国专利号6,448,315和6,

277,390中,其公开通过援引并入本文。也可在共混后进行冷烧结。

[0079] 多孔固体材料可以基本上不熔融固结。多孔固体可以是在包含熔融的固结步骤之前形成固体。例如,多孔固体可以是从UHMWPE粉末形成的固体,其中基本上在多孔固体材料的形成期间没有发生熔融。

[0080] 冷烧结

[0081] 多孔固体材料可以是冷烧结的材料。方法包括冷烧结UHMWPE粉末以及任何任选的额外的成分,以形成多孔固体材料。冷烧结包括在低剪切条件下施用足够的压力以将通常球状粉末的UHMWPE颗粒的边界熔合在一起。冷烧结可包括任何适合的低于熔点的固结技术,例如压缩成型、直接压缩成型、压头挤出、热等静压压制、高压结晶、注塑成型及其组合。

[0082] 冷烧结不熔融UHMWPE。冷烧结可在UHMWPE中产生任何适合的最高温度,例如约30℃、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145或约150℃,只要UHMWPE基本上没有熔融发生。

[0083] 若冷烧结在空气中进行,UHMWPE粉末的初步压缩可减少空气含量,且更重要的是氧气的含量,其可减少在固结和方法的后面部分的过程中UHMWPE的氧化。在一些实施方案中,冷烧结可在空气由非活性气体例如氮气或氩气置换的惰性条件下进行或者在真空减压下进行。

[0084] 涂覆

[0085] 在UHMWPE中加入抗氧剂的方法包括用包含抗氧剂的液体组合物涂覆多孔固体材料。多孔固体材料的多孔特性使得纯抗氧剂或抗氧剂溶液容易渗透和注入。涂覆可以是充分施用在液体组合物中的抗氧剂使得抗氧剂可渗入多孔固体材料的表面层的任何适合的涂覆方法。涂覆可使用任何适合的涂覆方法,例如刷涂、浸渍、浸泡、搅动或搅拌浸入、喷涂等一种或多种。

[0086] 涂覆可以为足以使抗氧剂注入多孔固体材料的表面层,其可包含从多孔固体材料的表面涂层施加的位置起任何适合的深度,例如约0mm-约1mm,约0mm-约10mm深,约0mm-约20mm深,约1mm或更少,或约1.5mm、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或约20mm或更多。在各个实施方案中,可以进行涂覆使得液体组合物不渗透多孔固体材料的确定的深度。例如,在一些实施方案中,涂层渗入多孔固体材料不超过约1mm或更少,或约1.5mm、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19mm,或约20mm或更多。在一些实施方案中,涂层没有渗透表面层,其中多孔固体材料的非表面层部分基本上不含液体组合物。在各个实施方案中,涂层渗入多孔固体材料使得在熔融固结材料、预热材料、照射的材料和熔融退火的材料的至少一种中,抗氧剂存在的深度为约0mm-约1mm,约0mm-约10mm深,约0mm-约20mm深,约1mm或更少,或约1.5mm、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或约20mm或更多。注入之后,在一些实施方案中,抗氧剂可扩散通过UHMWPE材料。

[0087] 在一些实施方案中,通过涂覆加入的抗氧剂可避免在随后的熔融稳定过程中多孔固体材料中的UHMWPE被空气中的氧气氧化。例如,如文中所述,涂覆可使得液体组合物中的抗氧剂渗入多孔固体材料的表面上的UHMWPE中,且避免其中的UHMWPE被空气中的氧气氧化。

[0088] 该涂覆可包括涂覆多孔固体材料的总表面面积的任何适合的比例。涂覆可包括选择性涂覆或均一涂覆固体材料的表面。涂覆可足以使多孔固体材料中的至少一些UHMWPE与液体组合物(例如液体组合物中的抗氧化剂)接触,其中UHMWPE可以在表面或接近表面(例如1mm-约10mm内)。在其中多孔固体材料仅在部分表面具有暴露的UHMWPE,或仅在部分表面的约1-10mm以内具有UHMWPE的实施方案中,本方法可任选地包括仅涂覆该多孔固体材料的表面包含UHMWPE或接近UHMWPE的部分。例如,涂覆可包括涂覆多孔固体材料的总表面面积的约1%-约100%,约50%-约100%,约90%-约100%,或约1%或更少,或约2%、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、99.5、99.9、99.99或约99.999%或更多。

[0089] 涂覆可足以对多孔固体材料提供任何适合的重量增加,使得抗氧化剂适合地施用于多孔固体材料。例如,涂覆可足以提供约0.00001g/cm<sup>2</sup>多孔固体材料的表面面积至约50g/cm<sup>2</sup>表面面积,约0.0001g/cm<sup>2</sup>表面面积至约1g/cm<sup>2</sup>表面面积,约0.00001g/cm<sup>2</sup>表面面积或更少,或约0.0001g/cm<sup>2</sup>表面面积,0.0002、0.0005、0.0008、0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、45或约50g/cm<sup>2</sup>表面面积或更多的重量增加。

[0090] 在一些实施方案中,涂覆可以包括:从压缩模塑的模具中移出经压缩模塑的冷烧结的成型体,然后选择性地涂覆或均匀地涂覆该脱模的成型体,由此涂覆该压缩模塑的冷烧结的成型体。可使用加压注塑以将抗氧化剂溶液注入压缩模塑的冷烧结的成型体中,同时在该模具中具有合适的设备例如注射口,或进入压头挤出工艺冷烧结区域,其中注入速率可以用体积速率控制进行控制且其中所用的压力会控制渗入深度。

[0091] 抗氧化剂进入固结的UHMWPE中的扩散可受限于在UHMWPE中可溶的抗氧化剂,例如维生素E,其具有被认为可改善溶解性的长脂肪链。抗氧化剂的特征例如高分子量可限制扩散,而具有中等至高的极性的抗氧化剂不会溶且即使加热至高于熔融温度持续一段时间也不会显示出扩散进入UHMWPE中。在各个实施方案中,本发明的方法解决了这些限制,其中注入抗氧化剂至作为多孔固体材料的UHMWPE中(例如在冷烧结后且在熔融固结前)。因此,高分子量的水溶性抗氧化剂(例如单宁酸)可容易地被注入包含UHMWPE的多孔固体材料中。若使用溶剂溶解抗氧化剂(例如适合的溶剂如水或乙醇),一旦注入,溶剂载体可通过加热移除,若期望加速移除溶剂可减压移除,在原位留下注入的抗氧化剂。在注入和溶剂移除后,注入抗氧化剂的UHMWPE成型体可通过在UHMWPE的熔点以上在适合的压力下熔融固结以将UHMWPE颗粒熔合至一起。对于在UHMWPE内可溶的更低分子量的抗氧化剂可发生进一步迁移至UHMWPE中(例如扩散),而对于高分子量的抗氧化剂或在UHMWPE中的溶解度有限或不溶的抗氧化剂,会限制迁移或不会发生迁移。

[0092] 抗氧化剂渗入多孔固体材料中的深度(例如注入深度)可通过控制涂覆压力、涂覆持续时间、涂覆过程中使用的液体组合物的量、涂覆过程中在液体组合物中使用的抗氧化剂的浓度、抗氧化剂的分子量、以及抗氧化剂的极性中的至少一种来控制。注入后的扩散可通过接触过程中使用的温度(例如液体组合物的温度、多孔固体材料的温度或二者)、多孔固体材料中液体组合物的溶解度、抗氧化剂的分子尺寸、抗氧化剂的分子量或其组合来控制。

[0093] 涂覆可包括将液体组合物注入包含多孔固体材料的模具中。在一些实施方案中,液体组合物可在压力下注入模具,其中所施用的压力(例如,约20psi-250,000psi、约

100psi-约100,000psi、约2,000-约10,000psi、或约100psi或更少,或约200psi、300、500、750、1,000、1,500、2,000、2,500、5,000、7,500、10,000、15,000、20,000、25,000、50,000、75,000、100,000、150,000、200,000、或约250,000psi或更高)可控制液体组合物注入至多孔固体材料中的深度。模具可以是设备的一部分,例如压头挤出机的一部分,或压缩模塑装置的一部分。

[0094] 压缩模塑(compression molding)可包括期望的几何形状的模腔,其具有足够的体积以保持未压缩形式的粉末。在各个实施方案中,粉末堆密度可以通过压缩模塑从冷烧结形成的多孔固体材料的密度的一半。包含粉末的模腔可以装配相同几何形状的模具压头(ram),其中压力被施加到压头上,然后将粉末颗粒压缩在一起。该加工可包括初始使用高压不加热(例如冷烧结)。压力的初始施用可减小未压缩的粉末的堆密度至熔融固结材料密度的约85%-约95%。初始高压冷烧结可以产生可以从模具中移除的半稳定成型体。冷烧结的成型体可保留模腔的形状,且保持足够的完整性以使其能够被处理。冷烧结可以具有任何适合的压力,例如约20psi-250,000psi,约100psi-约100,000psi、约2,000-约10,000psi、或约100psi或更少、或约200psi、300、500、750、1,000、1,500、2,000、2,500、5,000、7,500、10,000、15,000、20,000、25,000、50,000、75,000、100,000、150,000、200,000、或约250,000psi或更多。在从模具中移除时,冷烧结的成型体可表现出一定程度的松弛或回弹,其中尺寸在脱模后略有增加。冷烧结的成型体可通过低压的施用放回模腔中,以重新压缩该成型体足以用于重新嵌入(例如在涂覆后)。在压缩模塑加工的冷烧结部分后,可施用热以熔融UHMWPE压缩的材料,其中一旦初熔发生,压力可减小,以避免熔融的材料从模腔和模具压头的配合表面的任何间隙挤出。在低压下保持加热直至颗粒间发生完全的熔合,且基本上驱逐在材料中UHMWPE颗粒孔隙间任何残留的气体。一旦熔合完成,可使用控制速率的冷却,其中在冷却期间可施用更高的压力以控制材料可由于温度降低和熔融材料的结晶发生的收缩。

[0095] 在一些实施方案中,压头挤出机可用于制备多孔固体材料(例如,在压头挤出机的冷烧结部分)和熔融固结注入抗氧剂的固体材料(例如在压头挤出机的熔融固结部分)中的至少一种。在一些实施方案中,压头挤出机也可用于涂覆,例如在半连续工艺中(例如,液体可在冷烧结部分和熔融固结部分之间注入压头挤出机,任选地使用适合的压力量)。压头挤出是半连续工艺,其可用于难以或不能通过包含剪切熔融的更常规的方法加工的材料例如聚四氟乙烯和UHMWPE的熔融固结。在一些实施方案中,压头挤出工艺可包括装配有进料口和匹配压头的重壁金属圆筒,以将粉末在熔化温度以下压缩(例如,冷烧结部分)。压头也可迫使UHMWPE粉末(如多孔固体材料)的压缩的冷烧结塞通过圆筒,其中该圆筒配有加热,使压缩的UHMWPE粉末在其通过圆筒时熔融(例如,熔融固结部分)。圆筒可用于圆形挤出。也可以同样的方式使用其他形状的模腔和压头以形成非圆柱形的成型体。例如相比于压缩模塑,压头挤出可用于更低劳动力和设备成本的更大批量生产,且可在更低成本下熔融固结。

[0096] 包含至少一种抗氧剂的液体组合物

[0097] 本方法包括用包含一种或多种抗氧剂的液体组合物涂覆多孔固体材料。在一些实施方案中,液体组合物是一种或多种抗氧剂的纯组合物(例如没有载液的一种或多种抗氧剂),而在其他实施方案中,液体组合物是一种或多种抗氧剂在一种或多种适合的溶剂(例如载液)中的溶液。若抗氧剂是具有足够低粘度的液体,可施用纯的抗氧剂,或例如若抗氧

剂是粘性液体或固体,可溶解于适合的载液中。抗氧化剂的浓度可被改变以控制在多孔固体材料中注入和分布的抗氧化剂的量。

[0098] 载液可以是任何适合的载液。载液可以是水(例如去离子水)或含水溶液(例如生理盐水)。载液可以是有机溶剂,例如任何适合的有机溶剂,如丙酮、甲醇、乙醇或丙醇(例如异丙醇或正丙醇)。若存在,载液可以是包含抗氧化剂的液体的任何比例,例如约1重量%-约99重量%,5重量%-约95重量%,或约1重量%或更少,或约2重量%、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98或约99重量%或更多。在其中液体组合物包含一种或多种溶剂的方法的实施方案中,该方法可包括在随后的步骤中充分加热包含UHMWPE的材料,使得一种或多种溶剂中的一种或多种从包含UHMWPE的材料中基本上完全挥发,例如使得仅留下一一种或多种抗氧化剂。在一些实施方案中,在熔融固结步骤或在熔融固结步骤之前可进行加热以去除一种或多种溶剂。

[0099] 除了一种或多种抗氧化剂和一种或多种任选的载液外,液体组合物可包含任何适合的材料。例如,在一些实施方案中,液体组合物包含一种或多种有机过氧化物。在一些实施方案中,一种或多种有机过氧化物可提供交联,减少或消除随后的照射交联步骤。

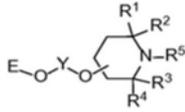
#### [0100] 抗氧化剂

[0101] 抗氧化剂可以为适合的自由基清除剂,使得在自由基可与氧反应前抗氧化剂可中和自由基以形成氧化的种类。抗氧化剂可以是任何适合的抗氧化剂,其使得所述方法有效地制备可抗氧化的包含UHMWPE的材料,例如熔融稳定的包含UHMWPE材料,其当在含氧环境下熔融稳定时具有更少氧化层或没有氧化层。抗氧化剂或多种抗氧化剂可以是液体组合物的任何重量%,例如液体组合物的约0.01重量%-约100重量%,例如约0.01重量%-约100重量%,约5重量%-约100重量%,约0.01重量%或更少,或约0.1重量%、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、99.5、99.9、99.99或约99.999重量%或更多。一种或多种抗氧化剂可形成包含UHMWPE的材料任何适合重量%,所述包含UHMWPE的材料例如可以是包含UHMWPE的注入抗氧化剂的固体材料,包含UHMWPE的熔融固结的材料,包含UHMWPE的预热的材料,包含UHMWPE的照射的材料,或包含UHMWPE的熔融稳定的材料,例如为液体组合物的约0.01重量%-约20重量%,约0.1重量%-约5重量%,约0.01重量%或更少,或约0.05重量%、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、15或约20重量%或更多。

[0102] 在各个实施方案中,抗氧化剂可以是以下中的至少一种:生育酚、生育酚亚磷酸酯(包含亚磷酸酯保护基团的生育酚)、生育三烯酚、维生素E、维生素E醋酸酯、Irganox®1010(季戊四醇四(3-(3,5-二-叔丁基-4-羟苯基)丙酸酯))、Tinuvin®622LD(丁二酸二甲基酯/4-羟基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶乙醇共聚物)、单宁酸、覆盆子提取物、维生素C(例如,抗坏血酸棕榈酸酯或其他脂溶性形式)、胡萝卜素(例如维生素A、番茄红素)、类黄酮(例如黄酮醇)、异黄酮、新黄酮类、木质素(例如肠二醇)、奎宁、泛醌(例如辅酶Q10)、维生素K1、金属(例如硒)、谷胱甘肽、没食子酸丙酯、没食子酸辛酯、没食子酸月桂酯、白藜芦醇、迷迭香酸、芦丁、5-氨基水杨酸、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、酚类化合物(例如叔丁基氢醌)以及单体或聚合的受阻胺稳定剂(例如2,2,6,6-四甲基哌啶的衍生物,例如2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧自由基或TEMPO)。在一些实施方案中,抗氧化剂可以为以下中的至

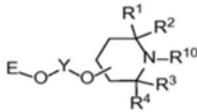
少一种:维生素E、维生素E醋酸酯、维生素E亚磷酸酯(包含亚磷酸酯保护基团的维生素E)、季戊四醇四(3-(3,5-二-叔丁基-4-羟苯基)丙酸酯)、丁二酸二甲基酯/4-羟基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶乙醇共聚物、单宁酸、迷迭香油和覆盆子提取物。在各个实施方案中,可使用维生素E亚磷酸酯或生育酚亚磷酸酯,如U.S.专利号8,399,535所描述,其可以使用合适的去保护方式如水解(例如,用任选的酸或碱暴露于水中)分别脱保护以提供维生素E或生育酚。

[0103] 例如,抗氧化剂可以是式(I)或(Ib)的化合物或其盐或其组合:



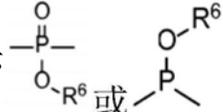
(I)

[0104]

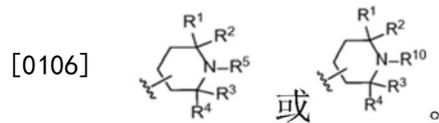


(Ib)

[0105] 变量 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地是氢或烷基。变量 $R^{10}$ 是 $-OR^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 是氢或烷基,

或 $-O\cdot$ 。变量E表示生育酚基基团或生育三烯酚基团。变量Y表示  变量 $R^6$ 是

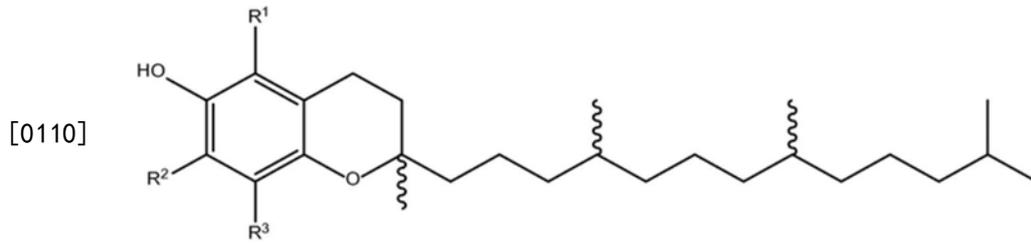
氢、烷基、生育酚基基团、生育三烯酚基团或下式的基团:



[0107] 在各个实施方案中,本方法包括在方法的任何适合的阶段(例如在照射步骤之后)使抗氧化剂去保护。去保护可以任何适合的方式进行,例如通过水解(例如暴露于水如水溶液或空气中)。

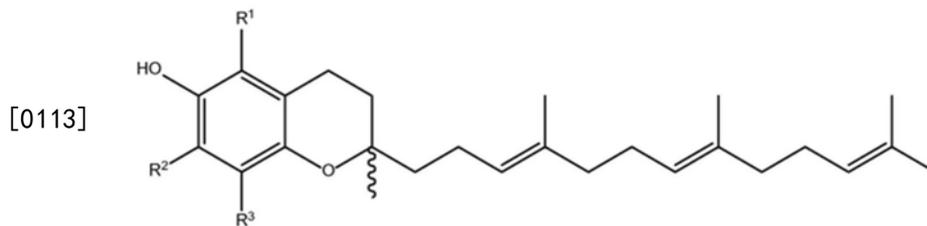
[0108] 如文中所使用的,“维生素E”(例如单独或作为例如维生素E醋酸酯)可指选自以下的至少一种:外消旋 $\alpha$ -生育酚、RRR- $\alpha$ -生育酚、SRR- $\alpha$ -生育酚、SSR- $\alpha$ -生育酚、SRS- $\alpha$ -生育酚、SSS- $\alpha$ -生育酚、RSR- $\alpha$ -生育酚、RRS- $\alpha$ -生育酚、RSS- $\alpha$ -生育酚、外消旋 $\beta$ -生育酚、RRR- $\beta$ -生育酚、SRR- $\beta$ -生育酚、SSR- $\beta$ -生育酚、SRS- $\beta$ -生育酚、SSS- $\beta$ -生育酚、RSR- $\beta$ -生育酚、RRS- $\beta$ -生育酚、RSS- $\beta$ -生育酚、外消旋 $\gamma$ -生育酚、RRR- $\gamma$ -生育酚、SRR- $\gamma$ -生育酚、SSR- $\gamma$ -生育酚、SRS- $\gamma$ -生育酚、SSS- $\gamma$ -生育酚、RSR- $\gamma$ -生育酚、RRS- $\gamma$ -生育酚、RSS- $\gamma$ -生育酚、外消旋 $\delta$ -生育酚、RRR- $\delta$ -生育酚、SRR- $\delta$ -生育酚、SSR- $\delta$ -生育酚、SRS- $\delta$ -生育酚、SSS- $\delta$ -生育酚、RSR- $\delta$ -生育酚、RRS- $\delta$ -生育酚和RSS- $\delta$ -生育酚。

[0109] 生育酚可以具有结构:



[0111] 变量 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自氢、取代或未取代的( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基、和取代或未取代的( $C_1$ - $C_{10}$ )烯基。生育酚的立体化学可以是外消旋或选自以下的至少一种:RRR、SRR、SSR、SRS、RSR、RRS、RSS和SSS。在一些实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自为( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基,例如甲基(例如, $\alpha$ -生育酚)。在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^3$ 各自为( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基,例如甲基,而 $R^2$ 是氢( $\beta$ -生育酚)。在一些实施方案中, $R^2$ 和 $R^3$ 各自为( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基,例如甲基,而 $R^1$ 是氢( $\gamma$ -生育酚)。在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自为氢,而 $R^3$ 是( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基,例如甲基( $\delta$ -生育酚)。

[0112] 生育三烯酚可具有结构:



[0114] 变量 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自氢、取代或未取代的( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基、和取代或未取代的( $C_1$ - $C_{10}$ )烯基。生育三烯酚的立体化学可以是外消旋或者R和S中的至少一种。在一些实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自为( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基,例如甲基(例如, $\alpha$ -生育三烯酚)。在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^3$ 各自为( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基,例如甲基,而 $R^2$ 是氢( $\beta$ -生育三烯酚)。在一些实施方案中, $R^2$ 和 $R^3$ 各自是( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基,例如甲基,而 $R^1$ 是氢( $\gamma$ -生育三烯酚)。在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自是氢,而 $R^3$ 是( $C_1$ - $C_{10}$ )烷基,例如甲基( $\delta$ -生育三烯酚)。生育酚或生育三烯酚可以是天然存在的或合成的。

[0115] 熔融固结

[0116] 本方法包括对所述注入抗氧化剂的固体材料进行熔融固结。熔融固结可包括任何适合的熔融固结方法。熔融固结可包括任何适合的高于熔点的固结技术,例如压缩成型、直接压缩成型、压头挤出、热等静压压制、高压结晶、注塑成型及其组合。熔融固结可包括任何适合的压力,例如约20psi-250,000psi,约100psi-约100,000psi,约2,000-约10,000psi,或约100psi或更少,或约200psi、300、500、750、1,000、1,500、2,000、2,500、5,000、7,500、10,000、15,000、20,000、25,000、50,000、75,000、100,000、150,000、200,000或约250,000psi或更多。

[0117] 熔融固结产生充分的热以熔融UHMWPE。例如,熔融固结可在UHMWPE中产生如下的最低温度:约60°C、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、250、275或约300°C或更高,只要UHMWPE能熔融。

[0118] 本方法可包括控制在熔融固结期间达到的温度和熔融固结的持续时间中的至少一个,由此控制液体组合物中抗氧化剂渗入(例如注入)多孔材料中的深度。

[0119] 熔融固结可在空气中进行或可在空气由非反应性气体例如氮气或氩气替代的惰性条件下或在真空减压下进行。

[0120] 熔融固结材料可具有从材料表面的各种深度处的任何适合的抗氧化剂浓度。例如，涂覆和熔融固结可足以使熔融固结的材料在表面层具有如下的维生素E指数(VEI, 在1275和1245 $\text{cm}^{-1}$ 之间的峰面积与在1985和1850 $\text{cm}^{-1}$ 之间的峰面积的FTIR比例): 约-0.1至约0.5, 约-0.05至约0.25, 约0.01至约0.25, 约0.05至约0.25, 约0.1至约0.25, 或约-0.1或更少, 或约-0.08、-0.06、-0.04、-0.02、-0.01、0、0.01、0.02、0.04、0.06、0.08、0.1、0.12、0.14、0.16、0.18、0.2、0.22、0.24、0.26、0.28、0.3、0.35、0.4、0.45、或约0.5或更多。所述表面层可以是在材料上的任何适合的深度的层, 例如约0mm深(例如, 最暴露于氧气的顶部表面), 或者约0mm深至约1mm深、约0mm深至约10mm深、或约1mm深或更少, 或约2mm、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或约20mm深或更深的层。在一些实施方案中, VEI可以是如下梯度的: 在0mm的深度处最高并在较深的深度处变得更低。在一些实施方案中, VEI可以在整个表面层或整个熔融固结材料中为基本相似的。

[0121] 熔融固结材料可以具有任何适合浓度的用于从材料表面不同深度处涂覆的液体组合物的组分, 例如抗氧化剂(例如, 维生素E)或例如另外的组分。例如, 涂覆和熔融固结可为充分地使得熔融固结的材料具有抗氧化剂例如维生素E在表面层的浓度为约0.001重量%-约10重量%, 约0.01重量%至约5重量%, 约0.1重量%至约2.5重量%, 约0.1重量%至约1重量%, 或约0.001重量%或更少, 或约0.01、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、2.4、2.6、2.8、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或约10重量%或更多。所述表面层可以是在材料上的任何适合深度的层, 例如约0mm深(例如, 最暴露于氧气的顶部表面), 或者约0mm深至约1mm深、约0mm深至约10mm深, 或约1mm深或更少, 或约2mm、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或约20mm深或更深的层。在一些实施方案中, VEI可以是如下梯度的: 在0mm的深度处最高并在较深的深度处变得更低。在一些实施方案中, VEI可以在整个表面层或整个熔融固结材料中为基本相似的。

[0122] 预热

[0123] 在一些实施方案中, 熔融固结的材料可在照射步骤之前预热, 使得当照射开始时, 被照射的材料在预热状态下开始照射。在一些实施方案中, 本方法包括预照射预热。在一些实施方案中, 照射步骤可在熔融固结后不久进行, 例如使得熔融固结的材料没有完全冷却, 使得材料在照射时有效地预热。

[0124] 在一些实施方案中, 预热可包括加热至高于室温的温度且低于或高于UHMWPE或UHMWPE与其他组分的混合物的熔点, 例如约50 $^{\circ}\text{C}$ -约110 $^{\circ}\text{C}$ , 或约50 $^{\circ}\text{C}$ 或更低, 或约55 $^{\circ}\text{C}$ 、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、140、145或至约150 $^{\circ}\text{C}$ 或更高, 使得在照射开始时材料具有预热温度。

[0125] 照射

[0126] 本方法可包括照射熔融固结的材料。在一些实施方案中, 本方法包括在照射前预热熔融固结的材料。在其他实施方案中, 在照射前没有预热发生(例如, 熔融固结的材料在照射开始时是大约环境温度或室温)。照射可交联在熔融固结的材料中的UHMWPE。

[0127] 照射可以是任何适合的照射。照射可以使可见光辐射、红外辐射、紫外辐射、电子束辐射、 $\gamma$ 辐射或X射线辐射。当使用电离的辐射影响交联反应时, 可从任何适合的来源获

得该辐射,例如原子堆、共振变压器加速器、Van de Graaff电子加速器、电子直线加速器、电子感应加速器、同步加速器、回旋加速器等。从这些来源的辐射会产生电离辐射,例如电子、质子、中子、氘核、 $\gamma$ 射线、X射线、 $\alpha$ 粒子或 $\beta$ 粒子。当使用电离辐射时,可使用足够的辐射剂量速率和/或吸收剂量来诱导交联和/或控制交联度。在一些实施方案中,在照射过程中,UHMWPE或UHMWPE与其他组分的混合物的温度可保持于其熔点之下。在一些实施方案中,在照射过程中,可允许UHMWPE或UHMWPE与其他组分的混合物的温度升高至高于其熔点。在各个实施方案中,在照射过程中,可使得温度升高至或温度可维持在约60°C、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、250、275或约300°C或更高。在一些实施方案中,UHMWPE或UHMWPE与其他组分的混合物可在照射之前预热,例如(预热)至温度高于室温且低于或高于UHMWPE或UHMWPE与其他组分的混合物的熔点。在各个实施方案中,UHMWPE或UHMWPE与其他组分的混合物可预热至低于其熔点的温度,随后照射,同时保持预热的UHMWPE或UHMWPE与其他组分的混合物温度低于其熔点。

[0128] 在各个实施方案中,照射例如电子束照射或 $\gamma$ 照射,使用如下的总剂量:约1kGy-约100,000kGy,10kGy-约1000kGy,约50kGy-约500kGy,50kGy-300kGy,或约1kGy或更少,或约5、10、15、20、25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、500、750、1,000、1,250、1,500、1,750、2,000、2,500、3,000、4,000、5,000、7,500、10,000、15,000、20,000、25,000、50,000、75,000或约100,000kGy或更多。在各个实施方案中,照射包括使用如下的剂量率:约0.001mGy/h-约500MGy/h,约1mGy/h-约50MGy/h,或约0.001mGy/h或更少,或约0.005mGy/h、0.01、0.05、0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、400或约500MGy/h或更高。

[0129] 在某些实施方案中,取决于期望的交联水平,照射交联可在可促进或阻止交联的填料存在下进行。示例性的交联促进剂包括但不限于三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯、季戊四醇四丙烯酸酯以及季戊四醇四甲基丙烯酸酯。在某些实例中,可存在一种或多种抗氧化剂以减小交联度(例如在冷烧结之前或之后加入,或者用液体组合物涂覆多孔固体材料过程中加入)。可选择地,可存在其他可清除自由基的试剂以减小交联度。

[0130] 熔融稳定

[0131] 在一些实施方案中,本方法包括充分加热熔融固结的材料以熔融至少部分熔融固结的材料,以提供加热的材料。该加热的熔融固结的材料可以是照射的熔融固结的材料,或预热的照射的熔融固结的材料。本方法也可包括凝固该加热的材料以提供熔融稳定的材料。

[0132] 加热可熔融任何适合量的熔融固结材料,或适合量的在熔融固结材料中的UHMWPE,例如约1体积%-100体积%,或约1体积%或更少,或约2体积%、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98或约99体积%或更多。充分加热以熔融稳定熔融固结的材料,使得在涂覆的固体材料中的至少一些自由基(例如可在照射区间于UHMWPE中产生的自由基)可重组或以其他方式中和。

[0133] 本方法可包括在包氧环境中加热熔融固结的材料,充分加热以熔融至少部分

UHMWPE以提供加热的材料。在一些实施方案中,本方法包括在基本上不含氧环境下加热熔融固结的材料。本发明的各个实施例提供在含氧环境例如空气中减少在包含UHMWPE的材料的熔融稳定期间形成的氧化层的方法。在熔融稳定期间,抗氧化剂可清除在通常会被氧化的外层中存在的自由基。加热可在包含任何适合量的氧气的环境下发生。例如,加热可在包含环境空气,具有约20-21体积%氧气的环境下发生。加热可在具有约1体积%-约50体积%氧气,约10体积%-约30体积%氧气,约1体积%氧气或更少,或约2体积%、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48或约50体积%氧气或更多的环境下发生。

[0134] 该加热将熔融固结的材料加热至任何适合的温度,例如约100°C-约400°C,约140°C-约160°C,约100°C或更低,或约110°C、120、130、140、150、160、170、180、190、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380或约400°C或更高。熔融固结的材料可被加热任何适合的时间段,例如约1分钟-约7天,或约1小时-约48小时,或约1分钟或更少,或约2分钟、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55分钟、1小时、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23小时、1天、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5天、或约7天或更长。

[0135] 凝固可以是任何适合的凝固,使得熔融的材料得以凝固。凝固可包含允许加热的材料冷却至低于加热的材料的熔点如室温的温度。凝固可在环境条件下发生,或凝固可在冷冻的环境下发生。凝固可在任何介质中例如在气体(例如空气)或在液体(例如水)中发生。

[0136] 与在含氧环境中的其它熔融稳定方法相比,该方法可以有效地在包括氧的环境中产生熔融稳定的包含UHMWPE的材料,其减少材料的表面层的氧化或在材料的表面层中没有氧化。包含氧化减少或没有氧化的表面层可以是对应于材料的整个外表面的表面层,例如对于在材料的整个表面上的包含UHMWPE的材料(例如,材料可以是100%UHMWPE或可具有均匀分布于其上的UHMWPE)。表面层可以是对应于材料的外表面的一部分的外表面的一部分,例如对于仅在材料的表面的一部分上的包含UHMWPE的材料,或者例如对于仅部分涂覆有包含抗氧化剂的液体组合物的材料。表面层可以为从材料的外面起测量的任何适合的深度,例如约0mm-约1mm深,约0mm-约10mm深,约0mm-约20mm深,约1mm或更少,或约1.5mm、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或约20mm深或更深。

[0137] 熔融固结的材料(例如熔融固结的材料,照射的熔融固结的材料,或预热的照射的熔融固结的材料)可具有自由基的第一浓度。该自由基的第一浓度可以为任何适合的浓度,例如约 $1 \times 10^{15}$  spins/g-约 $1 \times 10^{20}$  spins/g, $1 \times 10^{16}$  spins/g- $1 \times 10^{18}$  spins/g,或约 $1 \times 10^{15}$  spin/g或更低,或约 $1 \times 10^{16}$  spins/g、 $1 \times 10^{17}$ 、 $1 \times 10^{18}$ 、 $1 \times 10^{19}$ 、 $1 \times 10^{20}$ 、 $1 \times 10^{21}$ 、 $1 \times 10^{22}$ 、 $1 \times 10^{23}$ 、 $1 \times 10^{24}$ 、 $1 \times 10^{25}$ 、 $1 \times 10^{26}$ 、 $1 \times 10^{27}$ 、 $1 \times 10^{28}$ 、 $1 \times 10^{29}$ 或约 $1 \times 10^{30}$  spins/g或更高。每克材料的spins数可以任何适合的方式测量,例如通过电子自旋共振(ESR)。自由基的第一浓度可以是UHMWPE中的浓度或在包含UHMWPE的熔融固结材料中的浓度。自由基的第一浓度可以是在材料的一部分或局部区域中的浓度,或者可以是在整个包含UHMWPE的材料内的浓度。在一些实施方案中,自由基的第一浓度可以由施加到熔融固结材料的照射量产生并与其一致,以交联UHMWPE或交联熔融固结材料中的其它组分。

[0138] 本方法可包括凝固所述加热的材料,以提供包含自由基的第二浓度的熔融稳定的包含UHMWPE的材料,其中自由基的第二浓度小于自由基的第一浓度。熔融稳定可减小自由基的浓度。可减小在UHMWPE中自由基的浓度。对于除UHMWPE外的其他材料,例如其他聚乙烯或其他聚合物,在其他材料中自由基的浓度也可任选地减小。在熔融稳定的材料中自由基的第二浓度可为低于自由基的第一浓度的任何适合的浓度,例如约 $1 \times 10^5$  spins/g-约 $1 \times 10^{15}$  spins/g,或约 $1 \times 10^2$  spins/g或更低,或约 $1 \times 10^3$  spins/g、 $1 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^5$ 、 $1 \times 10^6$ 、 $1 \times 10^7$ 、 $1 \times 10^8$ 、 $1 \times 10^9$ 、 $1 \times 10^{10}$ 、 $1 \times 10^{11}$ 、 $1 \times 10^{12}$ 、 $1 \times 10^{13}$ 、 $1 \times 10^{14}$  spins/g、 $1 \times 10^{15}$  spins/g或更高。每克材料的spins数可以任何适合的方式测量,例如通过电子自旋共振(ESR)。自由基的第二浓度可以是UHMWPE中的浓度或在所有材料中的浓度,包含UHMWPE的熔融固结材料,对应于测定自由基的第一浓度的部分或局部区域。自由基的第二浓度可以是材料的一部分或局部区域的浓度(例如对应于测量自由基的第一浓度的部分或局部区域),或可以是整个包含UHMWPE的熔融稳定的材料中的浓度。自由基的第二浓度可以是自由基的第一浓度的任何适合的比例。例如,自由基的第二浓度可以为自由基的第一浓度的约1%-约0.0001%、约0.1%-约0.001%、或约1%或更多、或约0.5%、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001、0.000,5或约0.0001%或更少。

[0139] 如文中所使用的,“氧化指数”指在 $1765-1680\text{cm}^{-1}$ 处的傅里叶红外变换(FTIR)峰(例如羰基峰)与 $1392-1330\text{cm}^{-1}$ 处FTIR峰(例如甲基峰)的面积比,其中集中在 $1720\text{cm}^{-1}$ 附近的羰基吸收的面积与材料中存在的化学结合的氧的量有关,而集中在 $1370\text{cm}^{-1}$ 附近的C-H吸收的强度(面积)用于样品的厚度的标准化。熔融稳定的材料的表面层(例如任何适合深度的整个表面,或仅表面的一部分)可具有不超过1的氧化指数(例如,表面层的平均氧化指数不超过氧化指数为1或者表面层的任何部分不超过氧化指数为1)。例如,在一些实施方案中,熔融稳定的材料的表面层具有不超过0.5的氧化指数,或氧化指数为约0.001-约1,0.01-约0.5,或约0.001或更少,或等于或小于约0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.008、0.01、0.015、0.02、0.025、0.03、0.035、0.04、0.045、0.05、0.055、0.06、0.065、0.07、0.075、0.08、0.085、0.09、0.095、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或约1或更高。表面层可以是在材料上任何适合深度的层,例如约0mm深(例如,最暴露于氧气的顶部表面),或约0mm深至约1mm深,约0mm深和约10mm深,或约1mm深或更少,或约2mm、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或约20mm深或更深的层。

[0140] 熔融稳定的材料可在从材料的表面起的各种深度处具有任何适合的抗氧剂浓度。例如,涂覆、熔融固结和熔融稳定(任选地包括照射和预热)可以充分地进行,使得熔融稳定的材料在表面层的维生素E指数(VEI,FTIR1275和 $1245\text{cm}^{-1}$ 之间的峰面积与 $1985$ 和 $1850\text{cm}^{-1}$ 之间的峰面积的比)为约-0.1-约0.5,约-0.05-约0.25,约0.01-约0.25,约0.05-约0.25,约0.1-约0.25或约-0.1或更小,或约-0.08、-0.06、-0.04、-0.02、-0.01、0、0.01、0.02、0.04、0.06、0.08、0.1、0.12、0.14、0.16、0.18、0.2、0.22、0.24、0.26、0.28、0.3、0.35、0.4、0.45或约0.5或更大。表面层可以为材料表面上任何适合深度的层,例如约0mm深(例如,最暴露于氧气的顶部表面),或约0mm深至约1mm深,约0mm深至约10mm深,或约0.01mm深至约20mm深,或约1mm深或更少,或约2mm、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或约20mm深或更深的层。在一些实施方案中,VEI可以是如下梯度的:在0mm的深度处最高且在较深的深度处变得更低。在一些实施方案中,VEI可以在整个表面层或整个熔融稳定的材料中为基本

相似的。

[0141] 熔融稳定的材料可具有任何适合浓度的用于从材料的表面起的各深度处涂覆的液体组合物的组分,例如抗氧化剂(例如维生素E),或例如其他组分。例如,涂覆、熔融固结和熔融稳定(任选地包括照射和预热)可以充分地进行,使得熔融稳定的材料在表面层的抗氧化剂例如维生素E的浓度为约0.001重量%-约10重量%,约0.01重量%-约5重量%,约0.1重量%-约2.5重量%,约0.1重量%-约1重量%,或约0.001重量%或更低,或约0.01、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、2.4、2.6、2.8、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或约10重量%或更高。表面层可以为材料表面上任何适合深度的层,例如约0mm深(例如,最暴露于氧气的顶部表面),或约0mm深至约1mm深,约0mm深和约10mm深,或约1mm深或更少,或约2mm、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或约20mm深或更深的层。在一些实施方案中,组分的浓度可以是如下梯度的:在0mm的深度处最高且在较深的深度处变得更低。在一些实施方案中,组分的浓度可以在整个表面层或整个熔融稳定的材料中为基本相似的。UHMWPE材料和包含该UHMWPE材料的医疗植入体

[0142] 在各个实施方案中,本发明提供包含UHMWPE和抗氧化剂的材料。包含UHMWPE的材料可以通过文中描述的方法的实施方案制备的包含UHMWPE的任何材料。例如,包含UHMWPE的材料可以是包含UHMWPE的注入抗氧化剂的固体材料,包含UHMWPE的熔融固结的材料,包含UHMWPE的预热的材料,包含UHMWPE的照射的材料或包含UHMWPE的熔融稳定的材料。包含UHMWPE的材料可以是以下中的至少一种:熔融固结的注入抗氧化剂的固体材料,照射的熔融固结的注入抗氧化剂的固体材料,照射的预热的熔融固结的注入抗氧化剂的固体材料,照射并熔融稳定的熔融固结的注入抗氧化剂的固体材料,以及照射的预热并熔融稳定的注入抗氧化剂的固体材料。

[0143] 在各个实施方案中,本发明提供通过任何适合的文中描述的方法的实施方案制备的熔融稳定的材料。例如,在各个实施方案中,本发明提供包含UHMWPE和抗氧化剂的在含氧环境熔融稳定的材料,抗氧化剂在熔融固结步骤之前且在冷烧结步骤之后引入,该熔融稳定的材料没有熔融稳定后大于约1mm深、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5或大于约6mm深的氧化表面层的移除,其中在该熔融稳定材料的表面层中的UHMWPE具有不超过1的氧化指数。

[0144] 在各个实施方案中,本发明提供可通过本文描述的方法的实施方案制备的包含任何适合的包含UHMWPE的材料的医疗植入体。在UHMWPE中加入抗氧化剂的方法可包括从得到的材料产生医疗植入体,使得该方法是制备医疗植入体的方法。在一些实施方案中,熔融稳定材料的各种量的表面可在加工过程中被去除,并将该材料加工成用于植入的期望的形状,所述被去除的量例如约0mm-约1mm,约0mm-约5mm,约0mm-约10mm,约0.1mm或更少,或约0.5mm、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或约20mm或更多。在一些实施方案中,医疗植入体可以为矫形植入体。在各个实施方案中,医疗植入体可形成或为人造髋部、髋关节衬垫、膝盖、膝衬垫、椎间盘替换、肩部、肘部、足部、脚踝、手指、下颌骨或在人造心脏中的轴承的一部分。

[0145] 实施例

[0146] 通过参考以说明的方式提供的以下实施例可以更好地理解本发明的各种实施方案。本发明不限于文中给出的实施例。

[0147] 实施例2中使用的维生素E/HALS亚磷酸酯加合物如下进行合成。用3A型,8-12目活

化的分子筛干燥二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )和三乙胺(TEA)。加入维生素E( $2.292 \times 10^{-2}$ 摩尔, 9.8732g, 全部外消旋d,1- $\alpha$ -生育酚,VE)至洁净、干燥的带有磁力搅拌棒和干 $\text{N}_2$ 吹扫入口的三颈Schlenk式反应烧瓶。加入1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶醇( $4.585 \times 10^{-2}$ 摩尔,7.8529g)至反应烧瓶。加入干燥的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶剂(15mL)至反应烧瓶混合物中。在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下开始搅拌直至固体溶解。加入干燥的TEA(10mL,约 $3.5 \times 10^{-2}$ 摩尔)且在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下混合。定量地加入 $2.292 \times 10^{-2}$ 摩尔的 $\text{PCl}_3$ (2.00ml)至10ml干燥的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶剂中且溶解。保持干燥的 $\text{N}_2$ 吹扫的同时在搅拌下滴加至VE-TEA混合物中。使用三份5ml等分的干燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶剂来定量洗涤残留在排空的递送烧瓶中的稀释的 $\text{PCl}_3$ 混合物。1小时后,在干燥氮气吹扫中反应混合物的温度缓慢升高至 $40^\circ\text{C}$ 且连接回流冷凝管。保持 $40^\circ\text{C}$ 的温度1小时。冷却反应混合物至环境温度。在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下用经过Dicalite速度加助滤剂处理的Schlenk级玻璃料过滤掉沉淀物。添加具有收集瓶的冷凝管,且在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下缓慢加热反应混合物至 $95^\circ\text{C}$ ,保持其直至蒸馏出所有的挥发物。冷却反应混合物至环境温度。加入干燥的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶剂(15mL)。在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下用经过Dicalite速度加助滤剂处理的Schlenk级玻璃料过滤掉沉淀物。

[0148] 实施例4中使用的维生素E/HALS亚磷酸酯加合物如下进行合成。用3A型,8-12目活化的分子筛干燥二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )和三乙胺(TEA)。加入维生素E( $3.439 \times 10^{-2}$ 摩尔, 14.8121g, 全部外消旋d,1- $\alpha$ -生育酚,VE)至洁净、干燥的带有磁力搅拌棒和干 $\text{N}_2$ 吹扫入口的三颈Schlenk式反应烧瓶。加入1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶醇( $1.720 \times 10^{-2}$ 摩尔,2.9453g)至反应烧瓶。加入干燥的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶剂(15mL)至反应烧瓶混合物中。在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下开始搅拌直至固体溶解。加入干燥的TEA(7.5mL,约 $3.5 \times 10^{-2}$ 摩尔)且在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下混合。定量地加入 $\text{PCl}_3$ ( $1.720 \times 10^{-2}$ 摩尔,1.50ml)至10ml干燥的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶剂中且溶解。 $\text{PCl}_3$ 溶液保持在干燥的 $\text{N}_2$ 吹扫之下,同时在搅拌下滴加至VE-TEA混合物中。使用三份5ml等分的干燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶剂来定量洗涤残留在排空的递送烧瓶中的稀释的 $\text{PCl}_3$ 混合物。1小时后,在干燥氮气吹扫中反应混合物的温度缓慢升高至 $40^\circ\text{C}$ 且连接回流冷凝管。保持 $40^\circ\text{C}$ 的温度1小时。冷却反应混合物至环境温度。在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下用经过Dicalite速度加助滤剂处理的Schlenk级玻璃料过滤掉沉淀物。添加具有收集瓶的冷凝管,且在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下缓慢加热反应混合物至 $95^\circ\text{C}$ ,保持其直至蒸馏出所有的挥发物。冷却反应混合物至环境温度。加入干燥的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶剂(15mL)。在干燥 $\text{N}_2$ 吹扫下用经过Dicalite速度加助滤剂处理的Schlenk级玻璃料过滤掉沉淀物。

[0149] 实施例1维生素E

[0150] 在2英尺直径的圆筒压缩机中在21吨力(42,000lbs)下在环境温度下冷烧结Ticona GUR 1020UHMWPE 30分钟。冷烧结的圆盘重约112克。用棉签均匀施用溶解于异丙醇中的17重量%的维生素E溶液至冷烧结的圆筒状成型体的外部。施用的总维生素E为约4-5克。冷烧结的成型体容易吸收所施用的整个溶液。该成型体在环境温度和氮气吹扫下干燥12小时。随后将成型体插回压缩模具中,然后在高于UHMWPE熔点的压力下固结。通过压缩模塑完成所有固结后,将圆盘切片,并在从上到下且从一侧到另一侧的中心处获得切片机薄膜,两个FTIR扫描交叉于该成型体的几何中心。

[0151] 评估由各材料/状态切片的薄膜的维生素E含量,记录为维生素E指数(VEI),其为 $1275$ 和 $1245\text{cm}^{-1}$ 之间的峰面积与 $1985$ 和 $1850\text{cm}^{-1}$ 之间的峰面积的FTIR比。结果如图1-2所示。图1示出圆盘从顶部到底部的VEI与深度的关系。图2示出圆盘从一侧到另一侧的VEI与

深度的关系。

[0152] 实施例2. 维生素E/受阻胺光稳定剂 (HALS) 亚磷酸酯加合物

[0153] 按照实施例1的方法,使用2.5英尺直径的模具,使用一分子的维生素E和两分子的受阻胺光稳定剂1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶醇的亚磷酸酯加合物作为抗氧化剂(例如,其中这三个分子中的每一个的醇基都有取代该醇的H的磷原子键)。

[0154] 在从圆盘的右上部分取得的薄膜中存在黑线,其似乎是UHMWPE的未固结薄片之间的深色材料。FTIR检测抗氧化剂从圆盘的顶部表面渗入7mm深,从左侧表面渗入5.8mm,从右侧表面渗入6.2mm且从底部渗入4.8mm,平均渗入深度为6mm。其中一根黑线的FTIR光谱看起来表明HALS-维生素E亚磷酸酯加合物、HALS、维生素E和水分。

[0155] 实施例3. Chemassorb®944、丁基化羟基甲苯 (BHT)、单宁酸

[0156] 按照实施例1的方法,使用2.5英尺直径的模具,使用Chemassorb®944(溶解于己烷中的低聚HALS,其具有2.5重量%固体)、丁基化羟基甲苯(溶解于己烷中的BHT,其具有2.5重量%固体)和单宁酸(2.5重量%,溶解于醋酸酯中)作为抗氧化剂。

[0157] 对于Chemassorb®944,抗氧化剂的线在圆盘从顶部和底部的薄膜中是明显的,在圆盘从左侧和右侧的薄膜中是明显的。多层抗氧化剂在整个样品中为明显的。FTIR检测抗氧化剂从圆盘的顶部表面渗入5.5mm,从左侧表面渗入6.5mm,从右侧表面渗入6.0mm且从底部渗入6.5mm,平均渗入深度为6.1mm。

[0158] 对于BHT,从圆盘的顶部和底部在薄膜中观察到微弱的抗氧化剂的线,但从圆盘的左侧和右侧在薄膜中没有明显的线。FTIR检测抗氧化剂通过圆盘的大部分横截面,显示抗氧化剂从圆盘的顶部表面渗入7.0mm,从左侧表面渗入8.0mm,从右侧表面渗入8.0mm且从底部渗入7.0mm,平均渗入深度为7.5mm。

[0159] 对于单宁酸,抗氧化剂的线在圆盘从顶部和底部的薄膜中和在圆盘从左侧和右侧的薄膜中是明显的。FTIR检测抗氧化剂从顶部表面渗入10.0mm,从左侧表面渗入10.0mm,从右侧表面渗入12.0mm且从底部渗入9.5mm,平均渗入深度为10.4mm。在整个圆盘中从左至右检测到低水平的抗氧化剂。

[0160] 实施例4. 氧化测试

[0161] 按照实施例1的方法进行4次,使用2.5英尺直径的模具,使用4个不同条件:(4-1)没有抗氧化剂处理,(4-2)使用在异丙醇中的5重量%维生素E溶液,(4-3)使用在己烷中的5重量%维生素E亚磷酸酯(依据U.S. 8,399,535使3摩尔维生素E与1摩尔PCl<sub>3</sub>反应),和(4-4)使用在己烷中的5重量%维生素E/HALS亚磷酸酯加合物。维生素E/HALS亚磷酸酯加合物为两分子的维生素E和一分子的受阻胺光稳定剂1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶醇的亚磷酸酯加合物(例如,其中这三个分子中的每一个的醇基都有取代该醇的H的磷原子键)。样品用100kGy电子束照射且在空气中150℃下熔融退火14h以形成样品4-1、4-2、4-3和4-4。

[0162] 在从每个块的顶部到底部且从一侧到另一侧的中心处在整个块中确定氧化水平,底部表示在熔融稳定过程期间块放置的表面。根据ASTM F2102-06确定FTIR氧化指数(OI)。根据ASTM F2102-06规定,从材料的块切片100-200微米厚的薄膜,其顶部表明一开始发生照射的面。所述薄膜用使用标引显微镜附件(indexing microscopic attachment)的FTIR分光光度计扫描以获得在薄膜的整个长度上以200微米间隔的红外光谱。随后使用氧化峰(1765-1680cm<sup>-1</sup>,中心在1720cm<sup>-1</sup>处)与不随照射改变的参比峰(1392-1330cm<sup>-1</sup>,中心为

1370 $\text{cm}^{-1}$ )的比计算在不同位置扫描的氧化指数。

[0163] 所有实施例中的反式-亚乙烯基指数(TVI)确定为中心在965 $\text{cm}^{-1}$ 附近的红外吸收峰的面积与中心在1370 $\text{cm}^{-1}$ 附近的C-H吸收峰的面积之比。中心在965 $\text{cm}^{-1}$ 附近的反式亚乙烯基吸收(-C=C-)的面积与材料暴露于电离辐射时进行的交联量有关。以反式亚乙烯基团形式的聚合物主链不饱和性是通过例如 $\gamma$ 、x射线和电子束的电离辐射交联过程中的副反应。TVI和实际接受的辐射剂量的关系可取决于照射条件的性质,例如辐射源( $\gamma$ 或电子束)、温度、辐射率和氧气水平。不饱和形成的量可与照射量(例如剂量)直接相关,且可用作给定材料和照射方法组合的剂量计。

[0164] 样品4-1的顶部至底部的OI结果如表1所示,其中内部100是扫描中中心100个数据收集点,其用于建立用于OI测定的零基线。样品4-1的一侧至另一侧的OI结果如表2所示。样品4-1的顶部至底部的TVI结果如表3所示。样品4-1的一侧至另一侧的TVI结果如表4所示。

[0165] 表1.

氧化结果:	OI	
[0166] 平均& SD OI, 所有数据:	0.0815	0.3345
平均& SD OI, 内部 100:	0.0000	0.0030

[0167] 表2.

氧化结果:	OI	
[0168] 平均& SD OI, 所有数据:	0.0402	0.2231
平均& SD OI, 内部 100:	0.0000	0.0014

[0169] 表3.

反式-乙炔基结果(ASTM):		
[0170] 平均& SD TVI, 所有数据:	0.0371	0.0036

[0171] 表4.

反式-乙炔基结果(ASTM):		
[0172] 平均& SD TVI, 所有数据:	0.0373	0.0026

[0173] 图3A-B示出样品4-1的OI,其中图3A示出顶部至底部的情况,而图3B示出一侧至另一侧的情况。图4A-B示出样品4-1的TVI结果,其中图4A示出顶部至底部的情况,而图4B示出一侧至另一侧的情况。

[0174] 表5示出样品4-2的顶部至底部的OI结果,而表6示出样品4-2的一侧至另一侧的OI结果。表7示出样品4-2的顶部至底部的TVI结果,而表8示出样品4-2的一侧至另一侧的TVI结果。

[0175] 表5..

	氧化结果:	OI	
[0176]	平均& SD OI, 所有数据:	-0.0005	0.0026
	平均& SD OI, 内部 100:	0.0000	0.0014

[0177] 表6.

	氧化结果:	OI	
[0178]	平均& SD OI, 所有数据:	-0.0001	0.0028
	平均& SD OI, 内部 100:	0.0000	0.0016

[0179] 表7.

	反式-乙烯基结果(ASTM):		
[0180]	平均& SD TVI, 所有数据:	0.0381	0.0018

[0181] 表8.

	反式-乙烯基结果(ASTM):		
[0182]	平均& SD TVI, 所有数据:	0.0380	0.0020

[0183] 图5A-B示出样品4-2的OI,其中图5A示出顶部至底部的情况,而图5B示出一侧至另一侧的情况。图6A-B示出样品4-2的TVI结果,其中图6A示出顶部至底部的情况,而图6B示出一侧至另一侧的情况。

[0184] 表9示出样品4-3的顶部至底部的OI结果,而表10示出样品4-3的一侧至另一侧的OI结果。表11示出样品4-3的顶部至底部的TVI结果,而表12示出样品4-3的一侧至另一侧的TVI结果。

[0185] 表9

	氧化结果:	OI	
[0186]	平均& SD OI, 所有数据:	-0.0039	0.0758
	平均& SD OI, 内部 100:	0.0000	0.1009

[0187] 表10.

	氧化结果:	OI	
[0188]	平均& SD OI, 所有数据:	0.0017	0.0030
	平均& SD OI, 内部 100:	0.0000	0.0022

[0189] 表11.

	反式-乙烯基结果(ASTM):		
[0190]	平均& SD TVI, 所有数据:	0.0454	0.0124

[0191] 表12.

[0192]	反式-乙烯基结果(ASTM):		
	平均& SD TVI, 所有数据:	0.0439	0.0120

[0193] 图7A-B示出样品4-3的OI,其中图7A示出顶部至底部的情况,而图7B示出一侧至另一侧的情况。图8A-B示出样品4-3的TVI结果,其中图8A示出顶部至底部的情况,而图8B示出一侧至另一侧的情况。

[0194] 表13示出样品4-4的顶部至底部的OI结果,而表14示出样品4-4的一侧至另一侧的OI结果。表15示出样品4-4的顶部至底部的TVI结果,而表16示出样品4-4的一侧至另一侧的TVI结果。

[0195] 表13.

[0196]	氧化结果:	OI	
	平均& SD OI, 所有数据:	0.0052	0.0131
	平均& SD OI, 内部 100:	0.0000	0.0015

[0197] 表14.

[0198]	氧化结果:	OI	
	平均& SD OI, 所有数据:	0.0035	0.0082
	平均& SD OI, 内部 100:	0.0000	0.0007

[0199] 表15.

[0200]	反式-乙烯基结果(ASTM):		
	平均& SD TVI, 所有数据:	0.0430	0.0116

[0201] 表16.

[0202]	反式-乙烯基结果(ASTM):		
	平均& SD TVI, 所有数据:	0.0422	0.0105

[0203] 图9A-B示出样品4-4的OI,其中图9A示出顶部至底部的情况,而图9B示出一侧至另一侧的情况。图10A-B示出样品4-4的TVI结果,其中图10A示出顶部至底部的情况,而图10B示出一侧至另一侧的情况。

[0204] 表17给出从外表面(顶部、底部、左侧和右侧)以微米(为单位)的深度,其中对样品4-1至4-4,氧化指数降至低于0.1或更低。

[0205] 表17

[0206]

样品	指定表面	深度, 微米 至 $\leq 0.1$ O.I.
4-1	顶部	2200
4-1	底部	2600
4-1	左侧	2000
4-1	右侧	1800
4-2	顶部	0
4-2	底部	0
4-2	左侧	0
4-2	右侧	0
4-3	顶部	0
4-3	底部	0
4-3	左侧	0
4-3	右侧	0
4-4	顶部	0
4-4	底部	0
4-4	左侧	0
4-4	右侧	0

[0207] 已经使用的术语和表达用作描述的术语且不是限制的术语, 并且没有意图使用这样的术语和表达来排除所示和所描述的特征的任何等同物或其部分, 但是应认识到在本发明的实施例的范围内可以进行各种修改。因此, 应当理解, 尽管通过具体实施例和任选特征具体公开了本发明, 文中公开的概念的修改和变化可以由本领域普通技术人员进行, 并且认为这些修改和变化在本发明的实施方案的范围内。

[0208] 其他实施方案

[0209] 提供下列示例性实施方案, 编号不视为标明重要程度:

[0210] 实施方案1提供在超高分子量聚乙烯 (UHMWPE) 中加入抗氧剂的方法, 该方法包括:

[0211] 获得或提供包含UHMWPE的多孔固体材料;

[0212] 用包含至少一种抗氧剂的液体组合物涂覆多孔固体材料, 使得至少一些液体组合物进入多孔固体材料的孔隙空间, 以提供注入抗氧剂的固体材料; 以及

[0213] 熔融固结注入抗氧剂的固体材料, 以提供熔融固结的材料。

[0214] 实施方案2提供实施方案1的方法, 其中多孔固体材料包含约0.001体积%-约80体积%的孔隙空间。

[0215] 实施方案3提供实施方案1-2中任一项的方法, 其中多孔固体材料包含约1体积%-

约50体积%的孔隙空间。

[0216] 实施方案4提供实施方案1-3中任一项的方法,其中多孔固体材料的孔隙空间基本上均匀分布于其中。

[0217] 实施方案5提供实施方案1-4中任一项的方法,其中多孔固体材料的约1重量%-约100重量%是UHMWPE。

[0218] 实施方案6提供实施方案1-5中任一项的方法,其中多孔固体材料的约90重量%-约100重量%是UHMWPE。

[0219] 实施方案7提供实施方案1-6中任一项的方法,其中多孔固体材料是冷烧结的UHMWPE粉末。

[0220] 实施方案8提供实施方案1-7中任一项的方法,进一步包括冷烧结UHMWPE粉末以提供多孔固体材料。

[0221] 实施方案9提供实施方案1-8中任一项的方法,其中多孔固体材料没有熔融固结。

[0222] 实施方案10提供实施方案1-9中任一项的方法,其中涂覆包括选择性涂覆和均匀涂覆中的至少一种。

[0223] 实施方案11提供实施方案1-10中任一项的方法,其中涂覆多孔固体材料包括涂覆约1%-约100%的多孔固体材料的表面。

[0224] 实施方案12提供实施方案1-11中任一项的方法,其中涂覆多孔固体材料包括涂覆约90%-约100%的多孔固体材料的表面。

[0225] 实施方案13提供实施方案1-12中任一项的方法,其中涂覆包括将液体组合物注入包含多孔固体材料的模具中。

[0226] 实施方案14提供实施方案13的方法,还包括在压力下将液体组合物注入包含多孔固体材料的模具中。

[0227] 实施方案15提供实施方案1-14中任一项的方法,还包括使用压头挤出机,以在压头挤出机的冷烧结部分形成包含UHMWPE的多孔固体材料。

[0228] 实施方案16提供实施方案15的方法,还包括使用压头挤出机的熔融固结部分,以对注入抗氧剂的固体材料进行熔融固结。

[0229] 实施方案17提供实施方案15-16中任一项的方法,还包括在压头挤出机的冷烧结部分后在压头挤出机中对多孔固体材料进行涂覆。

[0230] 实施方案18提供实施方案1-17中任一项的方法,其中涂覆充分地进行,使得抗氧剂注入多孔固体材料的表面层。

[0231] 实施方案19提供实施方案18的方法,其中表面层包含约0mm深-约1mm深的层。

[0232] 实施方案20提供实施方案18-19中任一项的方法,其中表面层包含约0.01mm深-约20mm深的层。

[0233] 实施方案21提供实施方案18-20中任一项的方法,其中涂覆充分地进行,以提供约0.00001g/cm<sup>2</sup>表面积-约50g/cm<sup>2</sup>表面积的重量增加。

[0234] 实施方案22提供实施方案1-21中任一项的方法,其中涂覆充分地进行,以提供约0.0001g/cm<sup>2</sup>表面积-约1g/cm<sup>2</sup>表面积的重量增加。

[0235] 实施方案23提供实施方案1-22中任一项的方法,包括通过以下的至少一种来控制抗氧剂渗入多孔固体材料的深度:涂覆的压力、涂覆的持续时间、涂覆过程中使用的液体组

合物的量、涂覆过程中使用的液体组合物中的抗氧化剂的浓度、抗氧化剂的分子量和抗氧化剂的极性。

[0236] 实施方案24提供实施方案1-23中任一项的方法,其中液体组合物包含溶剂,还包括加热注入抗氧化剂的固体材料以在熔融固结之前或熔融固结期间从注入抗氧化剂的固体材料中移除至少一些溶剂。

[0237] 实施方案25提供实施方案1-24中任一项的方法,其中液体组合物还包含有机过氧化物。

[0238] 实施方案26提供实施方案1-25中任一项的方法,包括通过控制熔融固结期间达到的温度和熔融固结的持续时间中的至少一项来控制抗氧化剂渗入多孔固体材料的深度。

[0239] 实施方案27提供实施方案1-26中任一项的方法,还包括在照射之前预热熔融固结的材料。

[0240] 实施方案28提供实施方案1-27中任一项的方法,还包括在照射熔融固结的材料。

[0241] 实施方案29提供实施方案28的方法,其中照射包含约1kGy-约100,000kGy的照射剂量。

[0242] 实施方案30提供实施方案28-29中任一项的方法,其中照射包含约50kGy-约500kGy的照射剂量。

[0243] 实施方案31提供实施方案28-30中任一项的方法,其中照射包含约0.001mGy/h-约500MGy/h的照射剂量率。

[0244] 实施方案32提供实施方案28-31中任一项的方法,其中照射包含约1mGy/h-约50MGy/h的照射剂量率。

[0245] 实施方案33提供实施方案28-32中任一项的方法,其中照射包含电子束照射和 $\gamma$ 照射中的至少一种。

[0246] 实施方案34提供实施方案1-33中任一项的方法,还包括

[0247] 充分加热熔融固结的材料至熔融至少部分的熔融固结的材料,以提供加热的材料;以及

[0248] 凝固加热的材料以提供熔融稳定的材料。

[0249] 实施方案35提供实施方案34的方法,其中加热的熔融固结的材料是照射的熔融固结的材料。

[0250] 实施方案36提供实施方案34-35中任一项的方法,其中熔融固结的材料是在照射前预热的照射的熔融固结的材料。

[0251] 实施方案37提供实施方案35-36中任一项的方法,其中熔融固结的材料具有自由基的第一浓度,而熔融稳定的材料具有自由基的第二浓度,其中自由基的第二浓度小于自由基的第一浓度。

[0252] 实施方案38提供实施方案37的方法,其中自由基的第一浓度是至少约 $1 \times 10^{15}$  spins/g。

[0253] 实施方案39提供实施方案37-38中任一项的方法,其中自由基的第一浓度是约 $1 \times 10^{15}$  spins/g-约 $1 \times 10^{20}$  spins/g。

[0254] 实施方案40提供实施方案37-39中任一项的方法,其中自由基的第二浓度是小于约 $1 \times 10^{15}$  spins/g。

[0255] 实施方案41提供实施方案37-40中任一项的方法,其中自由基的第二浓度是约 $1 \times 10^5$  spins/g-约 $1 \times 10^{15}$  spins/g。

[0256] 实施方案42提供实施方案37-41中任一项的方法,其中自由基的第二浓度是自由基的第一浓度的约1%-约0.0001%。

[0257] 实施方案43提供实施方案37-42中任一项的方法,其中自由基的第二浓度是自由基的第一浓度的约0.1%-约0.001%。

[0258] 实施方案44提供实施方案34-43中任一项的方法,其中在熔融稳定的材料的表面层中的UHMWPE具有不超过1的氧化指数。

[0259] 实施方案45提供实施方案44的方法,其中熔融稳定的材料的表面层具有约0.001-约1的氧化指数。

[0260] 实施方案46提供实施方案34-45中任一项的方法,其中加热在含氧环境下进行。

[0261] 实施方案47提供实施方案46的方法,其中含氧环境为约1体积%-约50体积%的氧气。

[0262] 实施方案48提供实施方案46-47中任一项的方法,其中含氧环境为约10体积%-约30体积%的氧气。

[0263] 实施方案49提供实施方案34-48中任一项的方法,其中足以熔融至少部分熔融固结的材料的加热包括加热至约100℃-约400℃。

[0264] 实施方案50提供实施方案34-49中任一项的方法,其中足以熔融至少部分熔融固结的材料的加热包括加热至约140℃-约160℃。

[0265] 实施方案51提供实施方案34-50中任一项的方法,其中足以熔融至少部分熔融固结的材料的加热包括加热约1分钟-约7天。

[0266] 实施方案52提供实施方案34-51中任一项的方法,其中足以熔融至少部分熔融固结的材料的加热包括加热约1小时-约48小时。

[0267] 实施方案53提供实施方案1-52中任一项的方法,其中抗氧化剂是自由基清除剂。

[0268] 实施方案54提供实施方案1-53中任一项的方法,其中抗氧化剂包含以下的至少一种:生育酚、生育酚亚磷酸酯、生育三烯酚、维生素E、维生素E醋酸酯、维生素E亚磷酸酯、迷迭香油、季戊四醇四(3-(3,5-二-叔丁基-4-羟苯基)丙酸酯)、丁二酸二甲基酯/4-羟基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶乙醇共聚物、单宁酸、覆盆子提取物、维生素C、胡萝卜素、类黄酮、异黄酮、新黄酮类、木质素、奎宁、泛醌、维生素K1、金属、谷胱甘肽、没食子酸丙酯、没食子酸辛酯、没食子酸月桂酯、白藜芦醇、迷迭香酸、芦丁、5-氨基水杨酸、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、酚类化合物以及单体或聚合的受阻胺稳定剂。

[0269] 实施方案55提供实施方案1-54中任一项的方法,其中抗氧化剂包含以下的至少一种:维生素E、维生素E醋酸酯、季戊四醇四(3-(3,5-二-叔丁基-4-羟苯基)丙酸酯)、丁二酸二甲基酯/4-羟基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶乙醇共聚物、单宁酸和覆盆子提取物。

[0270] 实施方案56提供实施方案1-55中任一项的方法,其中抗氧化剂包含以下的至少一种:外消旋 $\alpha$ -生育酚、RRR- $\alpha$ -生育酚、SRR- $\alpha$ -生育酚、SSR- $\alpha$ -生育酚、SRS- $\alpha$ -生育酚、SSS- $\alpha$ -生育酚、RSR- $\alpha$ -生育酚、RRS- $\alpha$ -生育酚、RSS- $\alpha$ -生育酚、外消旋 $\beta$ -生育酚、RRR- $\beta$ -生育酚、SRR- $\beta$ -生育酚、SSR- $\beta$ -生育酚、SRS- $\beta$ -生育酚、SSS- $\beta$ -生育酚、RSR- $\beta$ -生育酚、RRS- $\beta$ -生育酚、RSS- $\beta$ -生育酚、外消旋 $\gamma$ -生育酚、RRR- $\gamma$ -生育酚、SRR- $\gamma$ -生育酚、SSR- $\gamma$ -生育酚、

SRS- $\gamma$ -生育酚、SSS- $\gamma$ -生育酚、RSR- $\gamma$ -生育酚、RRS- $\gamma$ -生育酚、RSS- $\gamma$ -生育酚、外消旋 $\delta$ -生育酚、RRR- $\delta$ -生育酚、SRR- $\delta$ -生育酚、SSR- $\delta$ -生育酚、SRS- $\delta$ -生育酚、SSS- $\delta$ -生育酚、RSR- $\delta$ -生育酚、RRS- $\delta$ -生育酚以及RSS- $\delta$ -生育酚。

[0271] 实施方案57提供实施方案1-56中任一项的方法,其中抗氧化剂是液体组合物的约0.01重量%-约100重量%。

[0272] 实施方案58提供实施方案1-57中任一项的方法,其中抗氧化剂是液体组合物的约1重量%-约100重量%。

[0273] 实施方案59提供实施方案34-58中任一项的熔融稳定的材料。

[0274] 实施方案60提供矫形植入体,其包含实施方案34-58中任一项的熔融稳定的材料。

[0275] 实施方案61提供制备矫形植入体的方法,其包括由实施方案34-58中任一项的熔融稳定的材料形成矫形植入体。

[0276] 实施方案62提供在超高分子量聚乙烯(UHMWPE)中加入抗氧化剂的方法,所述方法包括

[0277] 获得或提供包含UHMWPE的多孔固体材料,其中多孔固体材料具有约0.001体积%-约80体积%的孔隙空间;

[0278] 用包含至少一种抗氧化剂的液体组合物涂覆多孔固体材料,使得至少一些液体组合物进入多孔固体材料的孔隙空间,以提供注入抗氧化剂的固体材料;

[0279] 熔融固结注入抗氧化剂的固体材料,以提供熔融固结的材料;

[0280] 使用电子束照射对熔融固结的材料进行照射,以提供照射的材料;

[0281] 充分加热照射的材料以熔融至少部分照射的材料,以提供加热的材料;以及

[0282] 凝固加热的材料,以提供熔融稳定的材料。

[0283] 实施方案63提供在超高分子量聚乙烯(UHMWPE)中加入抗氧化剂的方法,所述方法包括:

[0284] 冷烧结UHMWPE粉末,以提供包含UHMWPE的多孔固体材料,其中多孔固体材料具有约0.001体积%-约80体积%的孔隙空间;

[0285] 用包含至少一种抗氧化剂的液体组合物涂覆约90%-约100%的多孔固体材料的表面,使得至少一些液体组合物进入多孔固体材料的孔隙空间,以提供注入抗氧化剂的固体材料,其中抗氧化剂为液体组合物的约1重量%-约100重量%;

[0286] 熔融固结注入抗氧化剂的固体材料,以提供熔融固结的材料;

[0287] 使用电子束照射对熔融固结的材料进行照射,以提供具有至少约 $1 \times 10^{15}$  spins/g的自由基的第一浓度的包含UHMWPE的照射的材料;

[0288] 充分加热照射的材料以熔融至少部分照射的材料,以提供加热的材料;以及

[0289] 凝固加热的材料,以提供具有少于约 $1 \times 10^{15}$  spins/g的自由基的第二浓度的包含UHMWPE的熔融稳定的材料;

[0290] 其中在熔融稳定的材料的表面层中的UHMWPE具有不超过1的氧化指数。

[0291] 实施方案64提供医疗植入体,其包含:

[0292] 含氧环境熔融稳定的包含UHMWPE和抗氧化剂的材料,抗氧化剂在熔融固结步骤之前和冷烧结步骤之后引入,熔融稳定的材料没有大于约3mm深的熔融稳定后氧化的表面层的移除,其中在熔融稳定的材料的表面层中的UHMWPE具有不超过约1的氧化指数。

[0293] 实施方案65提供实施方案1-64任一项或任何组合的方法或植入体,其任选地配置,使得可使用或选择所列出的所有元素或选项。

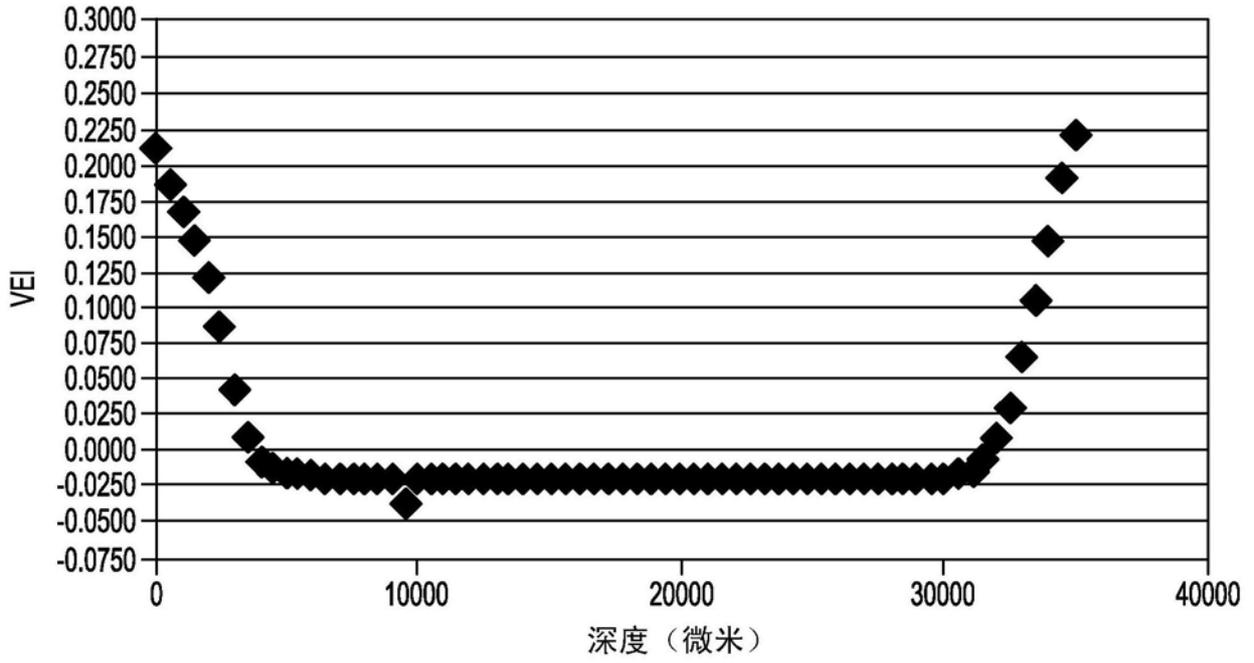


图1

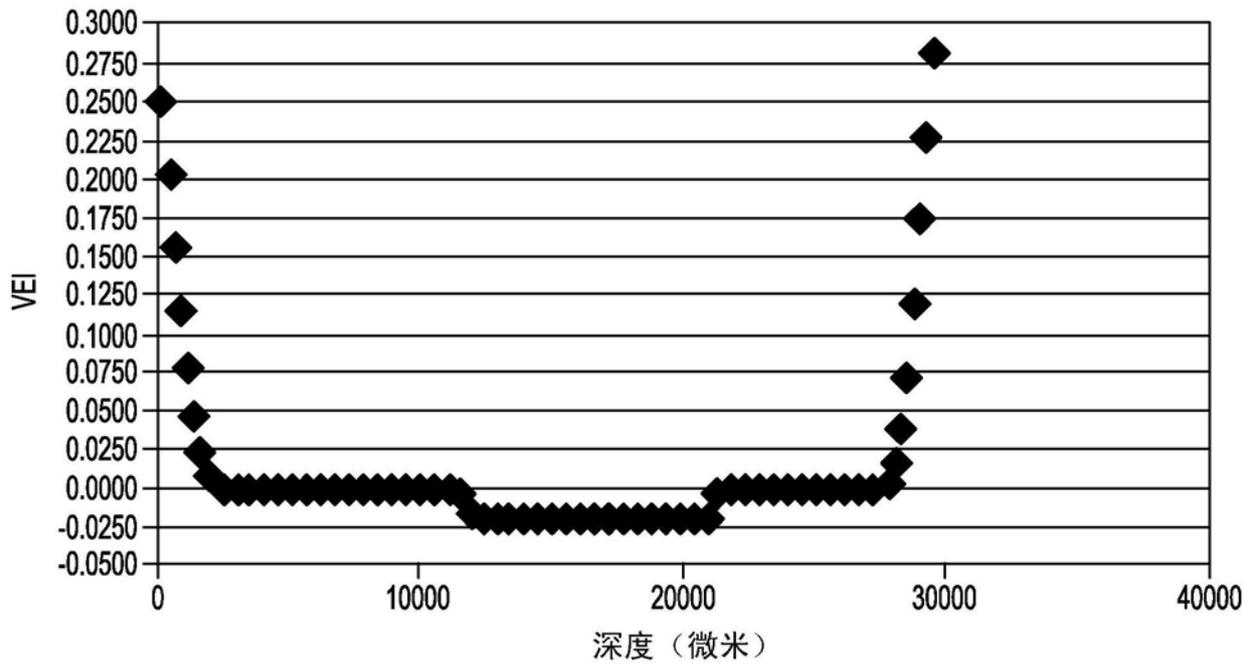


图2

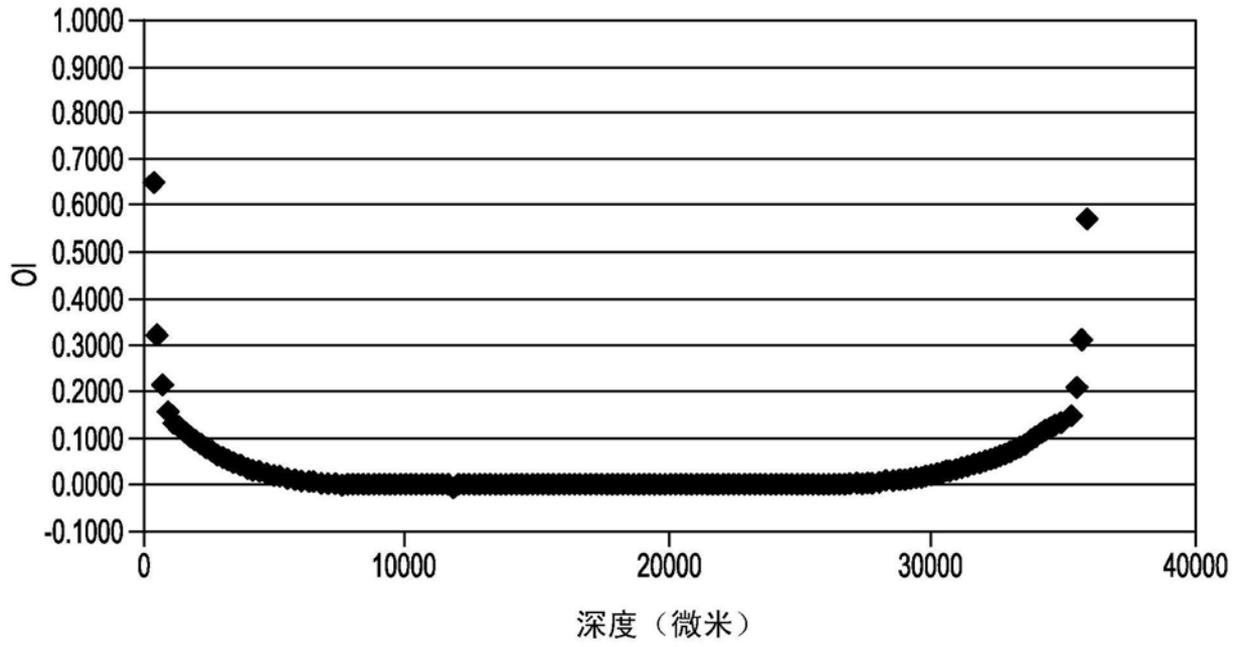


图3A

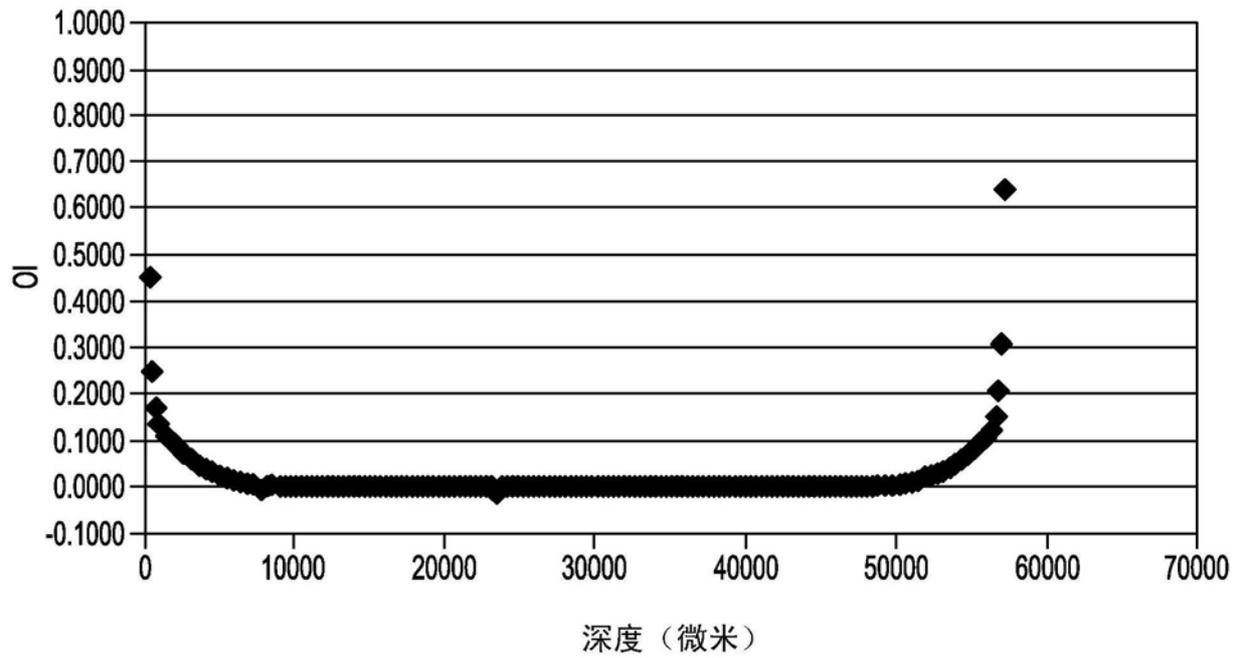


图3B

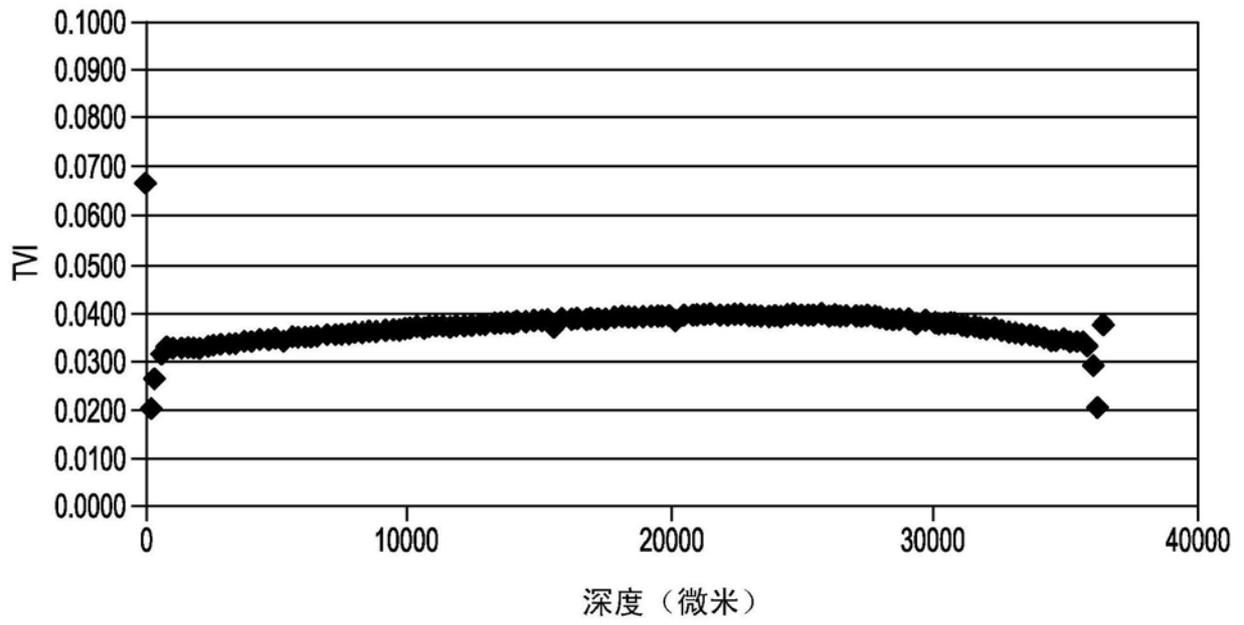


图4A

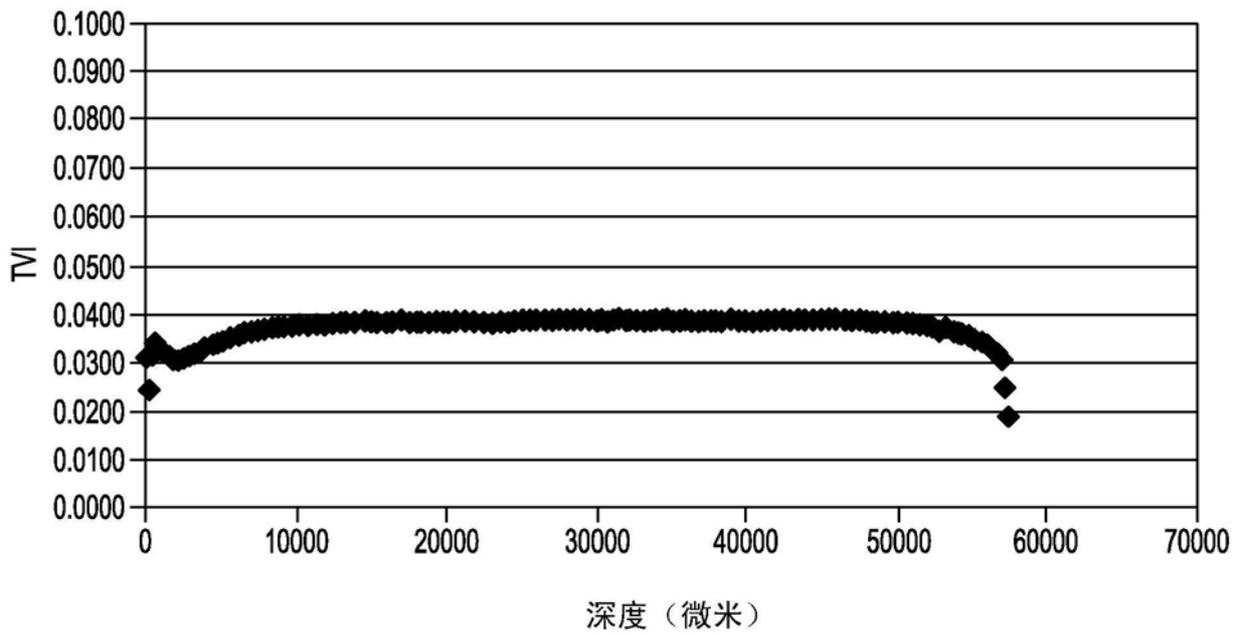


图4B

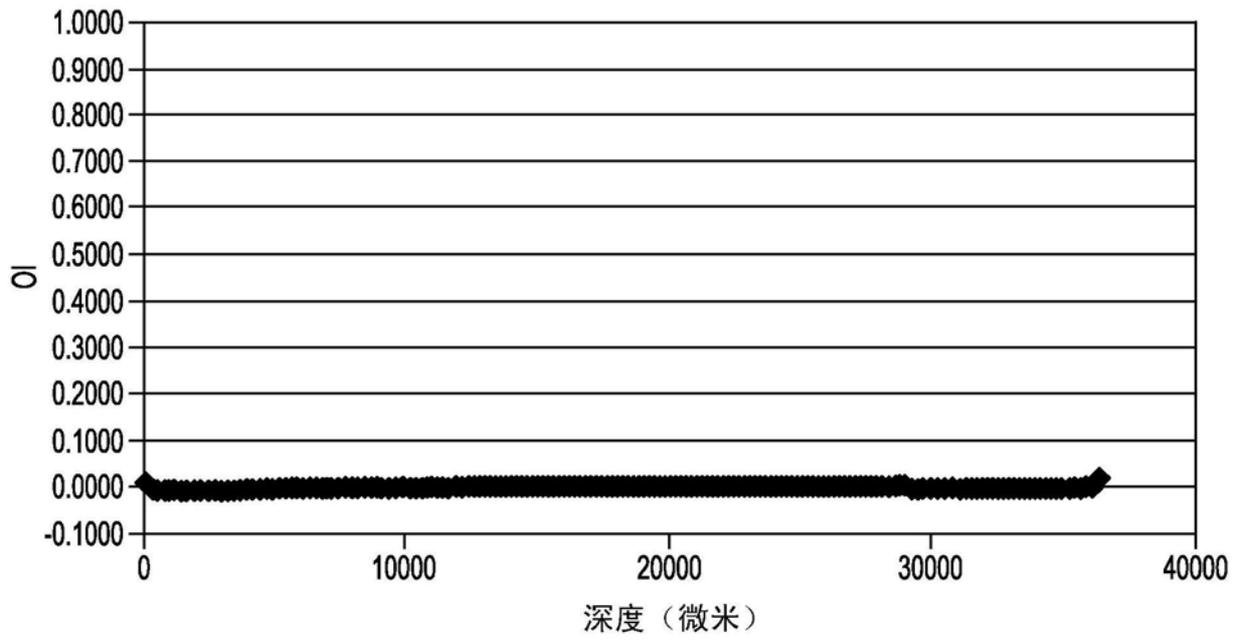


图5A

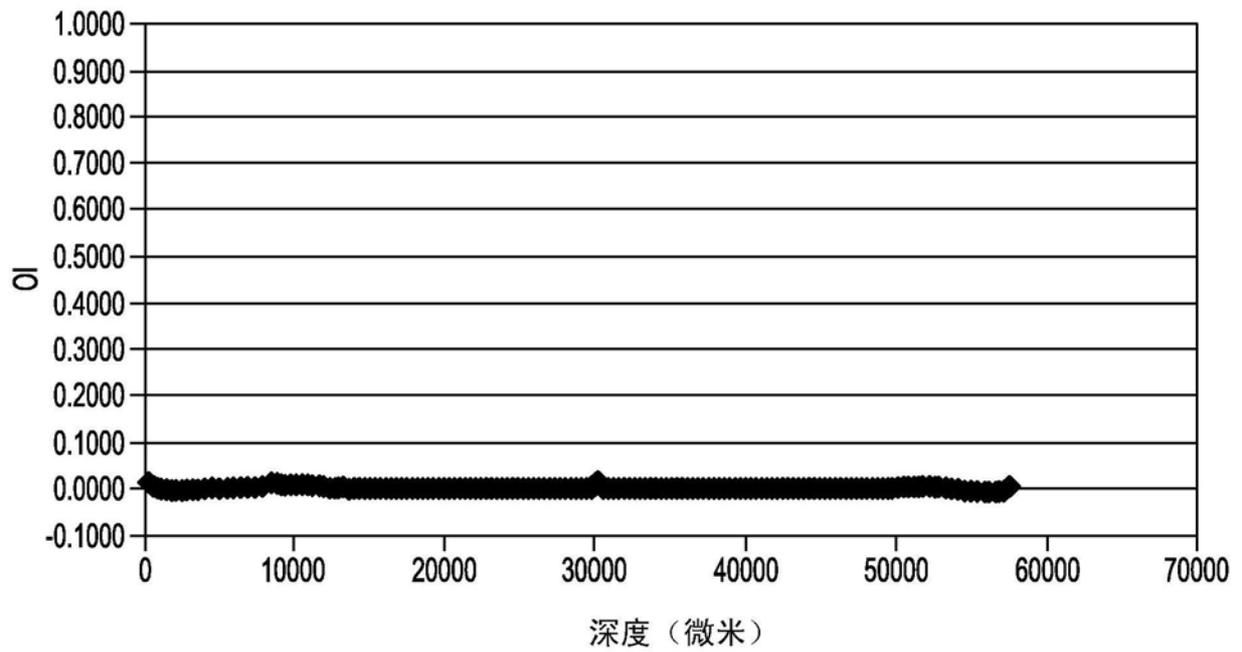


图5B

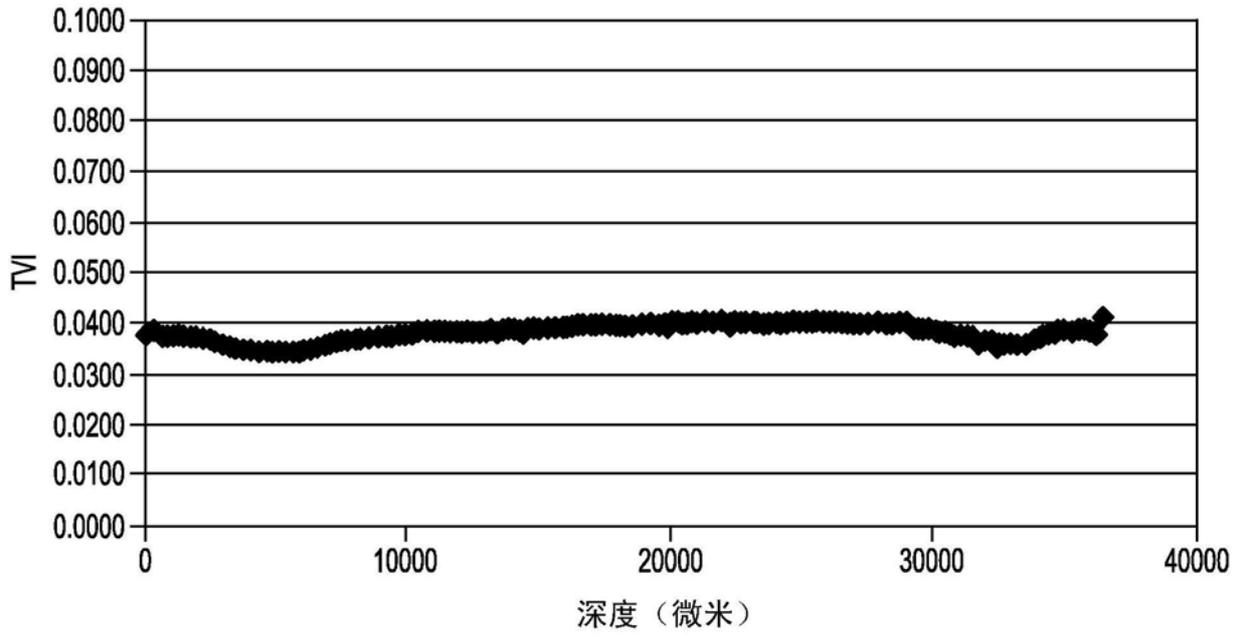


图6A

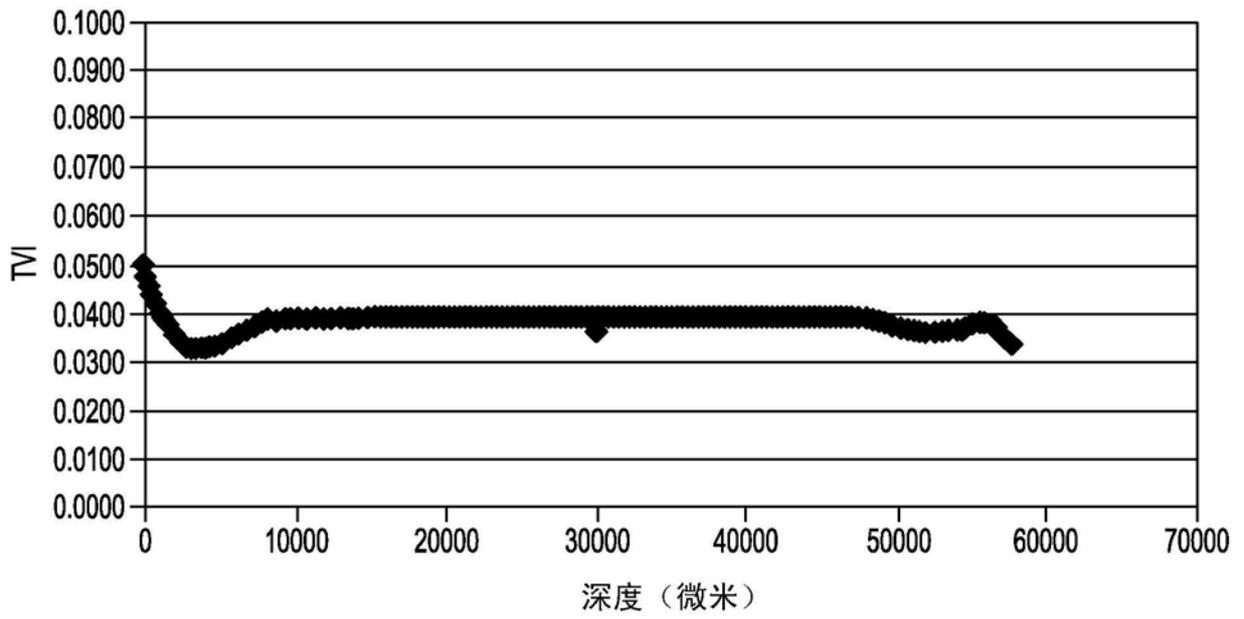


图6B

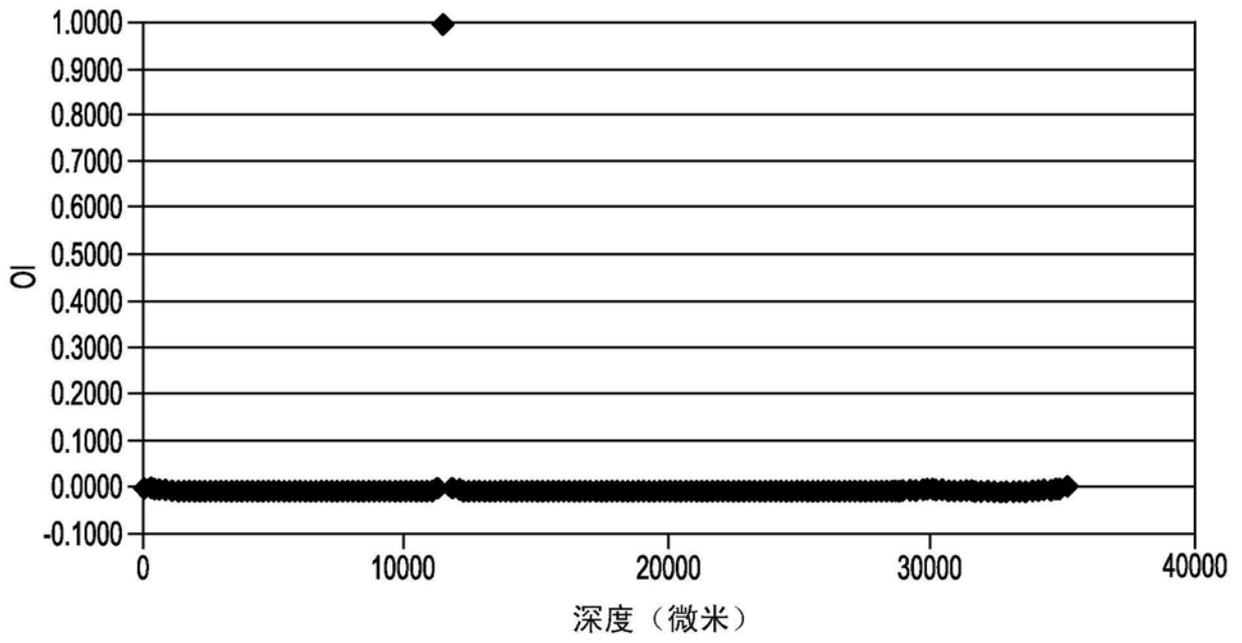


图7A

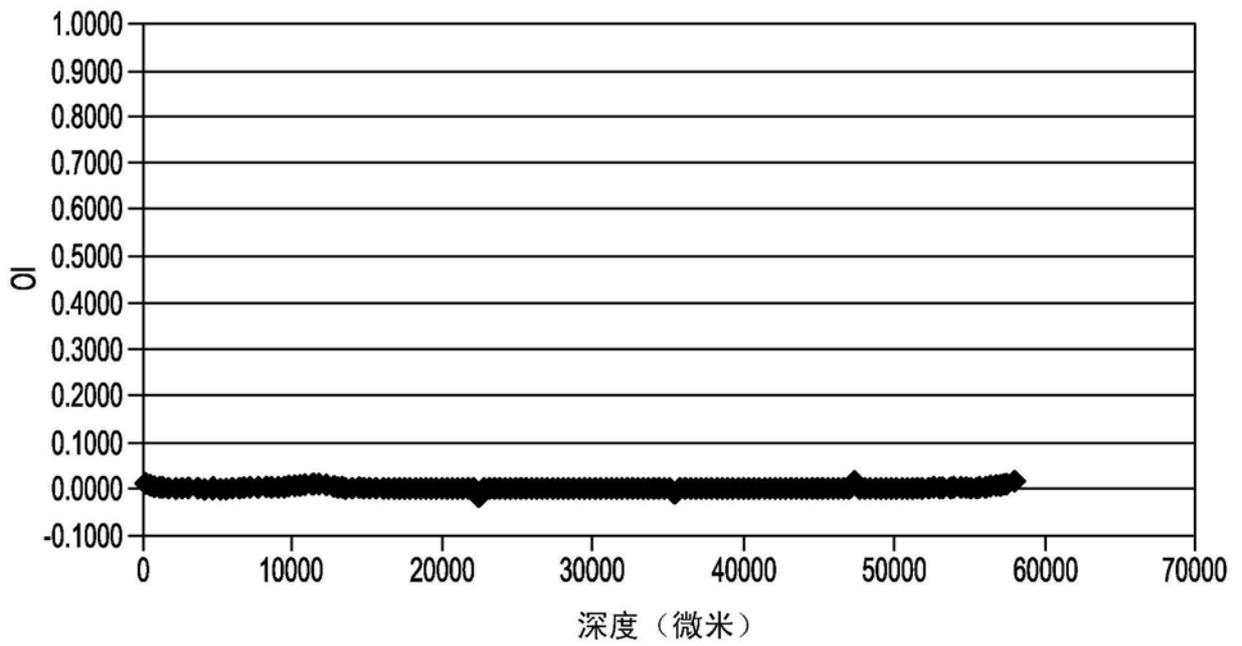


图7B

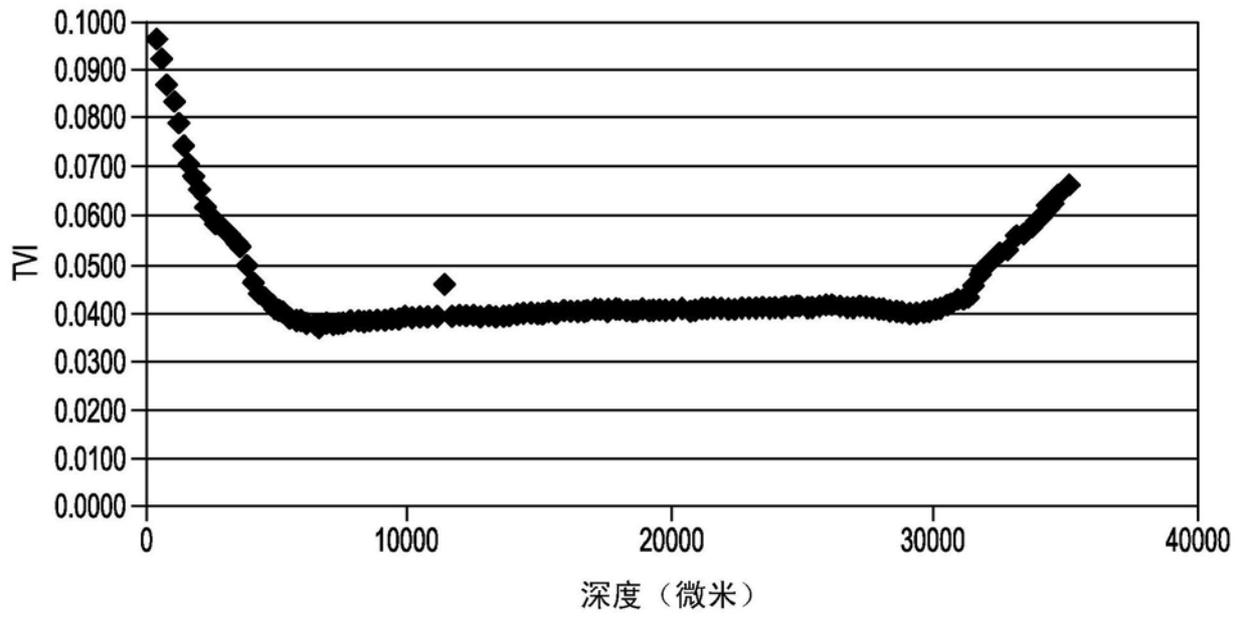


图8A

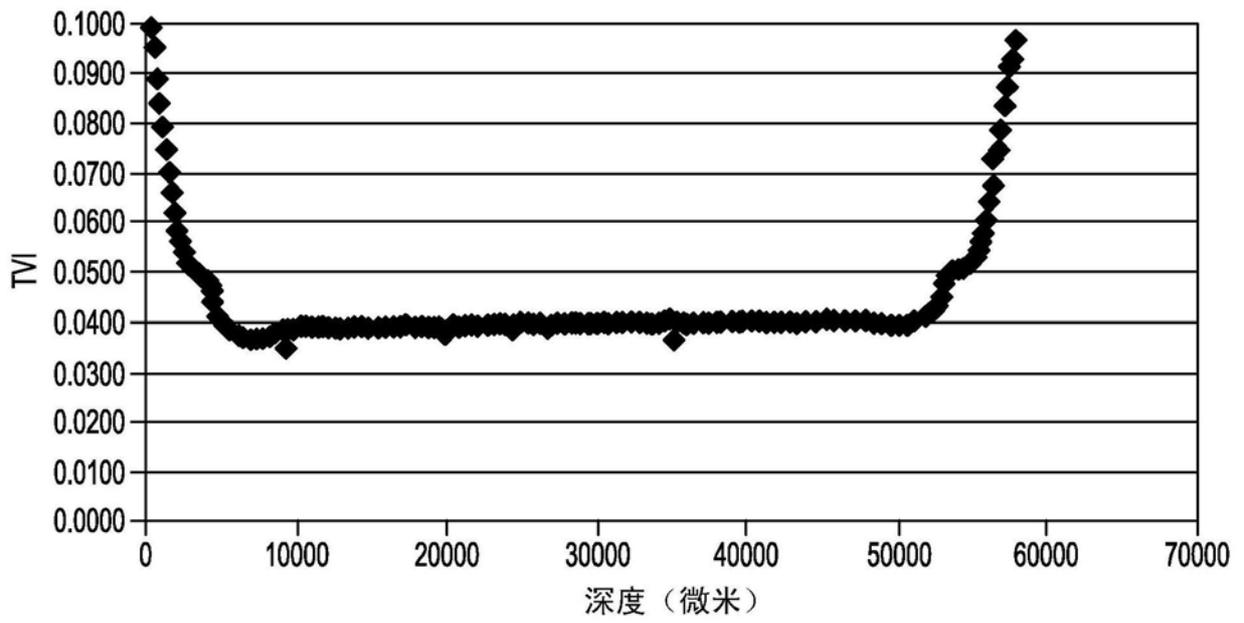


图8B

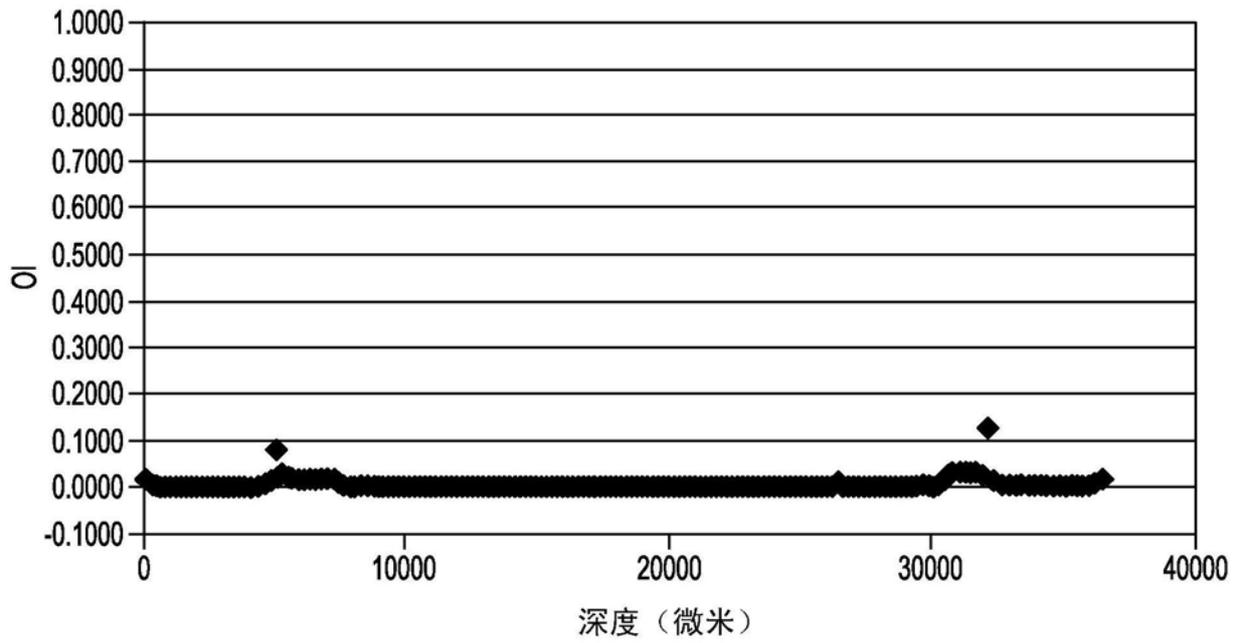


图9A

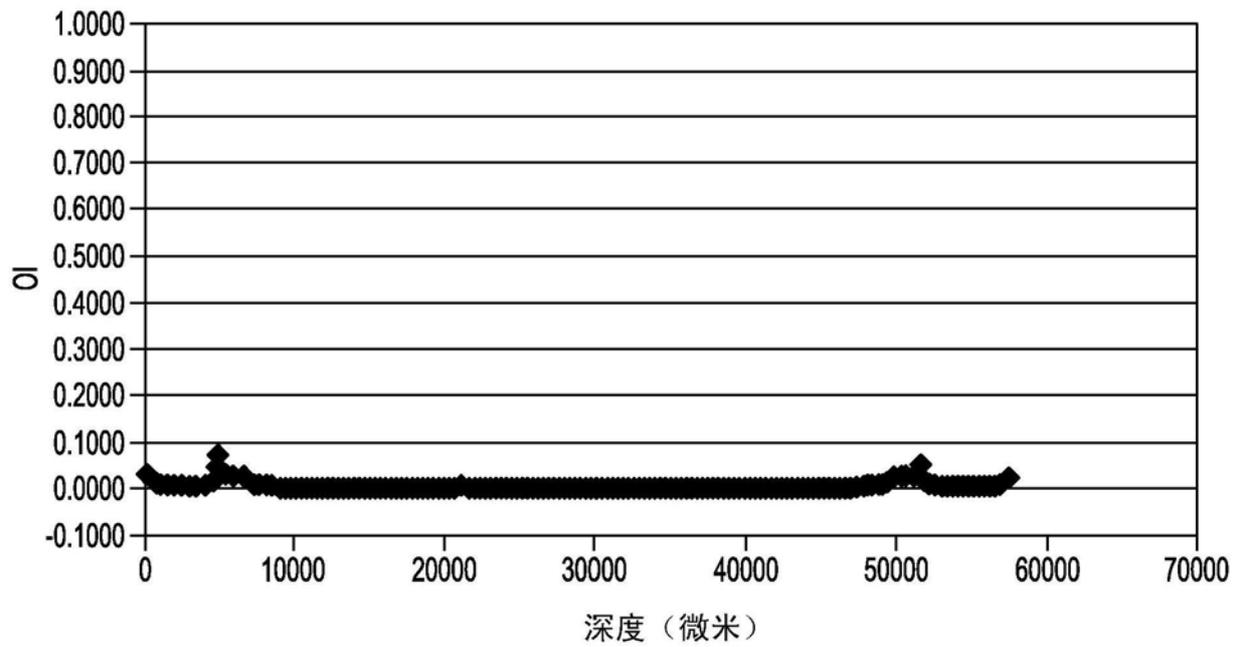


图9B

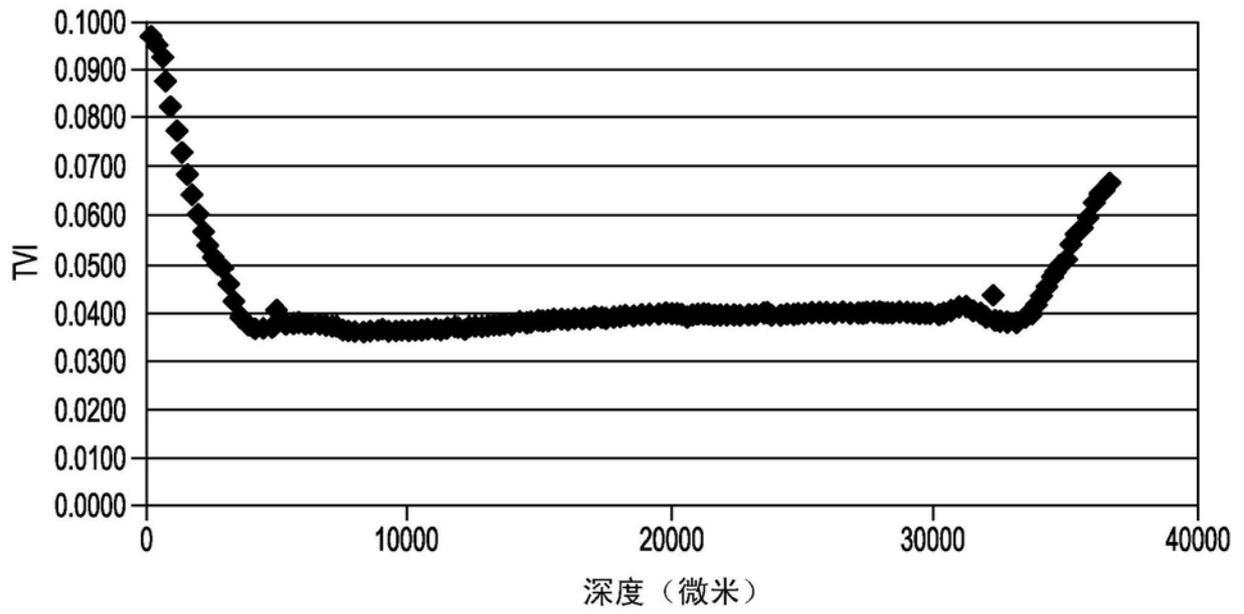


图10A

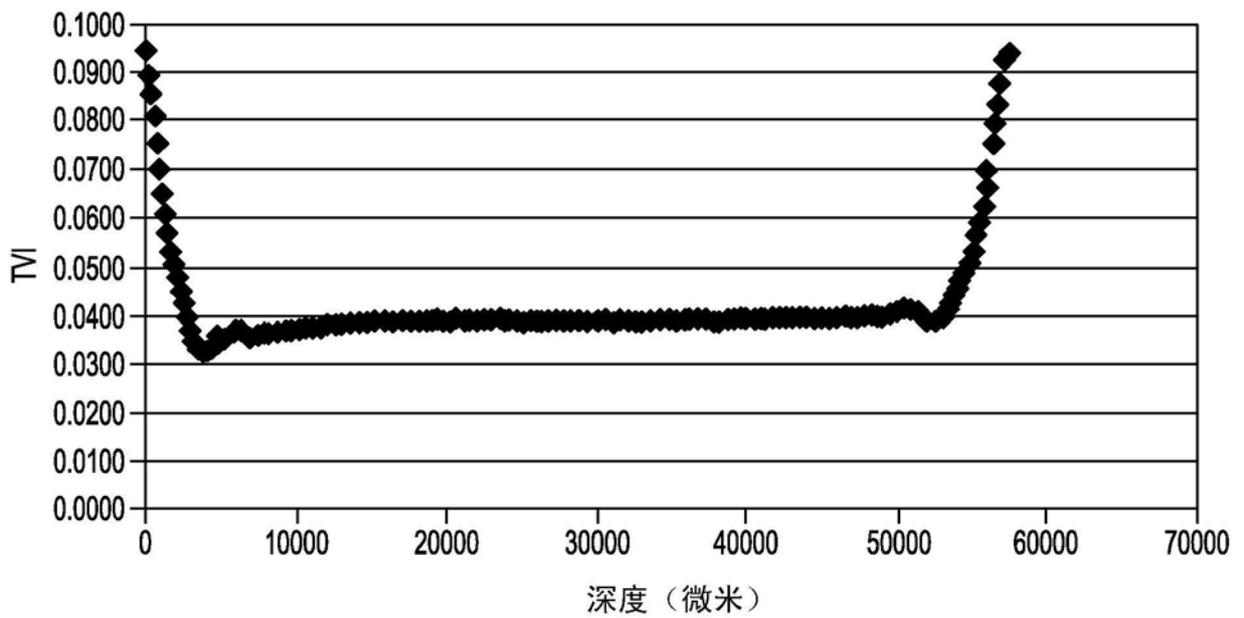


图10B